TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN BULGULAR ÜZERİNE ETKİSİ

Demet ALTUN

SOSYAL PEDİATRİ BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Filiz ŞİMŞEK ORHON

ANKARA
2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN ÇOCUKLARDA RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI KALINLIĞININ OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN BULGULAR ÜZERİNE ETKİSİ

Demet ALTUN

SOSYAL PEDİATRİ BİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Filiz ŞİMŞEK ORHON

ANKARA
2021

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum *"D vitamini eksikliği olan çocuklarda retina sinir lifi tabakası kalınlığının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi ve D vitamini tedavisinin bulgular üzerine etkisi"* başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Demet ALTUN

Tarih:
İmza:

KABUL VE ONAY

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Kabul ve Onay iii
İçindekiler iv
Önsöz vii
Simgeler ve Kısaltmalar viii
Şekiller ix
Çizelgeler x
1. GİRİŞ 1
1.1. Genel Bilgiler 5
1.1.1. D Vitamini Tanımı ve Yapısal Özellikleri 5
1.1.2. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması 6
1.1.3. D Vitamini Düzeyi 9
1.1.4. D Vitamini Ölçüm Yöntemleri 10
1.1.5. D Vitamini Sentezini Etkileyen Faktörler 11
1.1.5.1. Enlem ve Mevsimsel Değişimler 11
1.1.5.2. Atmosferin Özellikleri, Bulut Katmanları ve Bulut Yüksekliği 12
1.1.5.3. Güneş Zirve Açısı ve Güneş Koruyucular 13
1.1.5.4. Ten Rengi 14
1.1.5.5. Yaşlanma 15
1.1.5.6. Obezite 16
1.1.5.7. Giyim ve Yaşam Tarzı 17
1.1.5.8. Gen Polimorfizmi 18
1.1.6. D Vitamini Eksikliğinin Epidemiyolojisi 20
1.1.7. D Vitamini Profilaksisi ve Tedavisi 23
1.1.8. D Vitamininin Dokular Üzerindeki Rolü ve D Vitamini Eksikliğinin Etkileri 31
1.1.8.1. Kemik Doku Üzerine Etkileri ve Rikets 31
1.1.8.2. İntrauterin ve Yenidoğan Dönemindeki Etkileri 33
1.1.8.3. İmmünolojik ve Antineoplastik Etkileri 35
1.1.8.4. Astım ve Diğer Alerjik Hastalıklar Üzerine Etkisi 38
1.1.8.5. Obezite ve Diyabetle İlişkisi 43
1.1.8.6. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi 46

1.1.8.7. Psikiyatrik Hastalıklar ile İlişkisi 49
1.1.8.8. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi 52
1.1.9. D Vitamini ve Göz 55
1.1.9.1. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT) 55
1.1.9.2.Optik Koherens Tomografi (OKT) 56
1.1.9.3. D Vitamini ve Göz Üzerindeki Etkileri 57
1.1.10. Çalışmanın Amacı 62
2. GEREÇ VE YÖNTEM 63
2.1. Araştırmanın türü 63
2.2. Evren ve Örneklem 63
2.3. Araştırmaya Alınma Ölçütleri 64
2.4. Veri Toplama Tekniği ve Araçları 66
2.4.1. Poliklinik Muayenesi 66
2.4.2. Oftalmolojik Muayene 67
2.4.3. Kişisel Bilgi Formu 69
2.4.4. OKT ile RSLT Kalınlığı Ölçümü 69
2.5. Araştırmanın Amaçları ve Hipotezleri 70
2.6. İstatistiksel Yöntem 71
3. BULGULAR 73
3.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri 73
3.2. Çalışmaya Katılan Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeyleri 76
3.3. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması 79
3.4. Çalışma Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması 80
3.5. Çalışma Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Antropometrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması 81
3.6. Çalışma Gruplarının OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 83
3.6.1. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 83
3.6.2. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 85
3.6.3. Kontrol Grubu ve Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümleri ile Yaşları Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 86
3.6.4. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 88

3.6.5. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Sonrası OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 89
3.6.6. Kontrol Grubu ile DVE ve D vitamini Yetersizliği Gruplarının Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 91
3.6.7. Hasta Grubundaki Olguların D Vitamini Düzeyleri ile OKT-RSLT Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları 92
4. TARTIŞMA 94
4.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerinin Analizi 95
4.2. Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Analizi 99
4.3. Çalışma Gruplarının OKT- RSLT Ölçümlerinin Analizi 100
4.3.1. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 100
4.3.2. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT-RSLT Ölçümlerinin Analizi 106
4.3.3. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Sonrası OKT- RSLT Ölçümlerinin Analizi 108
4.3.4. Kontrol Grubu ile DVE ve D vitamini Yetersizliği Gruplarının Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Analizi 109
4.3.5. Hasta Grubundaki Olguların D Vitamini Düzeyleri ile OKT- RSLT Ölçümleri Arasındaki Spearman Korelasyon Analizinin Değerlendirilmesi 110
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 112
ÖZET 117
SUMMARY 119
KAYNAKLAR 121
EKLER 157
Ek-1: Etik Kurul Onayı 157
Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta çocuk formu) 158
Ek-3: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Hasta çocuk ebeveyn formu) 159
Ek-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı çocuk formu) 161
Ek-5: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Sağlıklı çocuk ebeveyn formu) 162
Ek-6: Kişisel Bilgi Formu 164
ÖZGEÇMİŞ 165

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, fikir ve görüşleri ile her zaman desteğini hissettiğim, aynı zamanda doçentlik sınav jürimde yer alarak hayatımda önemli dokunuşları olan saygıdeğer tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Filiz ŞİMŞEK ORHON'a,

Öğrencisi olmakla her zaman gurur duyduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Sosyal Pediatri Yüksek Lisans Eğitimi alma fırsatını bana veren, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim ve öğrenmeye devam ettiğim, üzerimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Sevgi BAŞKAN ve Prof. Dr. Betül ULUKOL'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen ve dostluğunu kazandığım için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli arkadaşım Doç. Dr. Seda TOPÇU'ya, tezimin gerçekleşmesinde büyük emeği olan değerli çalışma arkadaşım Doç. Dr. Pınar ALTIAYLIK ÖZER'e,

Bu zahmetli yolda bir an olsun yanımdan ayrılmayan, desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Op. Dr. Şahap Cenk ALTUN ve hayatımın anlamı canım kızım Elif ALTUN'a teşekkür ederim.

Çalışmamıza katılarak bu tez çalışmasının gerçekleşmesine olanak sağlayan tüm hastalarıma ve katılımcılara ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)2 D3	: 1,25 dihidroksi D vitamini
25(OH)D3	: 25 hidroksi D vitamini
7dehidrokolesterol	: 7DHC
Ca	: Kalsiyum
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DM	: Diabetes mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVE	: D vitamini eksikliği
ESPGHAN	: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ILM	: İnternal limitan membran
IQ	: intelligence quotient
IU	: İnternational unit
Kalsitriol	: 1,25-$(OH)_2$-kolekalsiferol
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
OKT	: Optik koherens tomografi
OSB	: Otizm spektrum bozukluğu
P	: Fosfor
PTH	: Paratiroid hormon
RSLT	: Retina sinir lifi tabakası
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SD- OKT	: Spektral domain optik koherens tomografi
SPF	: Sun protection factor
UVB	: Ultraviyole B
VDR	: Vitamin D reseptörleri
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YBMD	: Yaşa bağlı makula dejenerasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 1.1 D_2, D_3 ve Kalsitriol Yapısı 6

Şekil 1.2 D vitamini Sentezi ve Metabolizması 8

Şekil 1.3 VDR Bulunduran Hedef Hücrede Lokal Üretilen 1,25(OH)2D3'e İlaveten Serumda Dolaşan 1,25(OH)2D3 Vitamini Sinyalinin Biyolojik Etkileri 9

Şekil 1.4 D vitamini Üretimi ve Aktivasyonu 61

Şekil 2.1 Çalışmanın Akış Şeması 68

Şekil 2.2 Çalışmaya Dâhil Edilen Kontrol (A) ve Hasta (B) Grubunu Oluşturan İki Çocuğa Ait Olan RSLT Analizi OKT Ölçümü Örnekleri 70

Şekil 3.1 Grupların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması 78

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. D Vitamini Eksikliğine Yol Açan Durumlar 21

Çizelge 1.2. Çocukluk Yaş Grubunda Farklı Hastalıklarda D Vitamini Takviyesi İçin Öneriler 23

Çizelge 1.3. Bazı Besinlerin D Vitamini İçerikleri 29

Çizelge 1.4. Çocukluk Yaş Grubunda D Vitamini Eksikliğini Önlemek İçin Öneriler 29

Çizelge 1.5. Nutrisyonel Rikets İçin D Vitamini Tedavi Dozları 31

Çizelge 1.6. Rikets Sistemik Belirti ve Bulguları 32

Çizelge 1.7. Rikets Evrelerine Göre Laboratuvar Bulguları 33

Çizelge 3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri 74

Çizelge 3.2. Grupların Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması 76

Çizelge 3.3. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeyleri 77

Çizelge 3.4. Hasta Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması 77

Çizelge 3.5. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum 25(OH)D Vitamini Düzeyleri 78

Çizelge 3.6. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması 79

Çizelge 3.7. Grupların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması 81

Çizelge 3.8. Çalışma Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Antropometrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması 82

Çizelge 3.9. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların VKİ ve RVKİ değerleri ile 25(OH)D Vitamini Düzeyleri Korelasyon Analizi Sonuçları 82

Çizelge 3.10. Grupların VKİ ve RVKİ değerleri ile 25(OH)D Vitamini Düzeyleri Korelasyon Analizi Sonuçları 83

Çizelge 3.11. Kontrol Grubu ile Hasta Grubuna Dahil Edilen Olguların Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 84

Çizelge 3.12. Kontrol Grubunun OKT- RSLT Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 85

Çizelge 3.13. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması 86

Çizelge 3.14. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaşları ile OKT- RSLT Ölçümleri Arasındaki İlişki 87

Çizelge 3.15. Hasta Grubuna Dahil Edilen Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 89

Çizelge 3.16. Kontrol Grubu ile Hasta Grubuna Dahil Edilen Olguların Tedavi Sonrası OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 90

Çizelge 3.17. Kontrol Grubu ile DVE ve D Vitamini Yetersizliği Gruplarının Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması 92

Çizelge 3.18. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası D Vitamini Düzeyleri ile Sağ ve Sol Göz OKT- RSLT Ölçümleri ve Değişimleri Arasındaki İlişki 93

1. GİRİŞ

D vitamini kemik ve kalsiyum (Ca) dengesinin korunmasında çok önemli rol oynayan steroid yapıda bir hormondur (Saponaro ve ark., 2020). D vitamininin en önemli kaynağı güneş olup bu vitamin ayrıca besinlerle de alınabilmektedir (Heaney, 2003 ve Hollick, 2004b). D vitamininin aktif formu olarak bilinen ve kalsitriol olarak da adlandırılan $1,25(OH)_2D_3$ dokularda bulunan vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığıyla etki eder. D vitamini, ince barsaklarda kalbindin isimli Ca bağlayıcı bir proteini indükler. İnce barsaktan Ca emilimini artırır ve böbreklerden Ca kaybını azaltır. Bu sayede Ca düzeyini korur, ince barsaklardan fosfor (P) emilimini uyarır ve böbreklerde Ca ve P rezorbsiyonunu artırır. Tüm bu etkilerle kemik mineralizasyonunu sağlar (Heaney, 2003 ve Hollick, 2004a).

VDR'ler paratiroid, beyin, immün sistem, akciğer, deri, pankreas, plasenta, prostat, kolon ve meme gibi birçok dokuda bulunur. Proliferasyon, apopitoz, anjiyogenez ve diferansiyasyondan sorumlu genlerin promotor bölgesi VDR aracılığı ile etkilenerek gen transkripsiyonu sağlanır. Ayrıca $1,25(OH)_2D_3$'ün hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi baskılama, terminal farklılaşmayı uyarma, renin üretimini inhibe etme, insülin üretimini uyarma ve nöromüsküler iletimde rol alma gibi biyolojik etkileri de bulunmaktadır (Heaney, 2003; Hollick, 2004a; Holick, 2005b ve Saggese ve ark., 2015).

D vitamini, Ca dengesini düzenlemedeki geleneksel rolüne ek olarak çeşitli biyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynadığı bilinen çok fonksiyonlu bir hormondur. Nitekim, D vitamininin iskelet dışı etkilerinin primer nedeni, plasenta, kemik, endokrin bezler (paratiroid, pankreas adacıkları, tiroid, adrenal medulla ve gonadlar), beyin, karaciğer ve endotel olmak üzere farklı dokuların 1α-hidroksilaz enzimi

sayesinde aktif hormon olan $1,25(OH)_2D_3$ 'ü lokal olarak üretebilmesidir (Bikle ve ark., 2018).

D vitamini eksikliğinin (DVE) iskelet sistemi ve kemik mineralizasyon bozukluğu dışında diğer biyolojik etkileşimleri nedeniyle son yıllarda birçok hastalıkla ilişkilendirildiği bilinmektedir ve bu hastalıkların patogenezinde rolünün olabileceği araştırmalarda bildirilmiştir (Heaney, 2003; Hollick, 2004a; Holick, 2005b ve Saggese ve ark., 2015). D vitamini sentezi ve metabolizmasında değişikliklere yol açan çeşitli kronik hastalıklarda DVE sıklıkla görülmektedir. Ayrıca antiepileptik ve antifungal ilaçların kullanımı, steroid kullanımı ve uzun süre hospitalizasyona bağlı güneş ışığından yeterli düzeyde yararlanamama da etiyolojide yer alan diğer nedenler arasında sayılmaktadır (Saggese ve ark., 2015).

Dünyada tüm yaş gruplarında DVE'yi önlemek amacıyla D vitamini desteği programları yürütülmektedir. Endokrin Birliği tarafından 2011 yılında; DVE için risk faktörü olmayan tüm bebeklere doğumdan itibaren 1 yaşına kadar 400 international unit (IU)/gün ve 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600 IU/gün; DVE açısından risk faktörü olan bebeklere ise doğumdan itibaren 1 yaşına kadar 400-1000 IU/ gün ve 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmiştir (Saggese ve ark., 2015). Rikets süt çocukluğu çağında sık görüldüğünden Sağlık Bakanlığı önerisi ile ülkemizde doğan tüm bebeklere doğumdan itibaren yaşamın birinci yılının sonuna kadar 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) DVE olan çocuklarda tedavi amacıyla 2000 IU/gün ya da 50000 IU/hafta D vitamininin 6-8 hafta süreyle verilmesini önermekte, kan 25(OH)D vitamin seviyesini 30 ng/ml'den daha yüksek değerlerde tutabilmek için 600-1000 IU/gün idame tedavisine devam edilmesini önermektedir (Holick ve ark., 2011).

DVE'nin doku ve sistemler üzerindeki etkileri göz önüne alındığında eksikliğin belirlenmesi, etiyolojik faktörlerin saptanması ve önlemeye yönelik gerekli önlemlerin alınması önem arz etmektedir. 25(OH)D düzeyi için çocuklarda belirlenmiş kesin bir eşik değer bulunmamaktadır. DVE ve D vitamini yetersizliğini araştıran çalışmalarda farklı eşik değerler kabul edilmiştir. Endokrin Birliği tarafından 2016 yılında yayınlanan uzlaşı raporunda; "25(OH)D düzeyi; <12 ng/mL ise DVE, 12-20 ng/mL ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi" olarak tanımlamıştır (Munns ve ark., 2016).

D vitamininin iskelet sistemi ve kemik dışındaki sistemlerde etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda gözün yapısının ve görme fonksiyonunun da bu vitamin eksikliği nedeniyle etkilenebileceği öne sürülmektedir (Holick, 2010). D vitamini düzeylerinde düşüklüğün glokom için risk faktörü olduğu ve D vitamininin artmış göz içi basıncına bağlı glokomda koruyucu olabileceği bildirilmiştir (Holick, 2010). Etki mekanizması halen araştırılıyor olmakla birlikte, D vitamininin direkt VDR aracılığıyla tüm immün sistem hücrelerinde fagositozu artırarak bağışıklık sistemi üzerinden etki edeceği düşünülmektedir. İndirekt etki ile de bu vitamin Ca dengesini düzenleyip oküler kan akımını artırabilmektedir (Holick, 2010 ve Shah ve ark., 2000). Son yıllarda yayınlanan araştırmalar immünolojik hasarın optik sinirin aksonlarında ve ganglion hücrelerinde nörolojik hasara neden olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar; D vitamininin optik sinirin artmış göz içi basıncına karşı korunmasında önemli rolü olabileceğini düşündürmüş ve D vitamininin bu nörotropik etkisi aracılığıyla optik sinirin yenilenmesine katkıda bulunabileceğini göstermiştir (Balion ve ark., 2012 ve Van der Schaft J ve ark., 2013). Bunun yanında, D vitamininin nöronlardaki oksidatif stresi azaltarak artmış göz içi basıncına karşı optik siniri koruyabileceği de bildirilmektedir (DeLuca ve ark., 2013).

İmmünhistokimyasal boyalarla kornea endoteli, ganglion hücre kompleksi ve retinal fotoreseptörlere ilaveten kornea epiteli, lens, silier cisim ve retina pigment epitelinde de VDR'nin olduğu gösterilmiştir (Johnson ve ark., 1995). Bu reseptör ve

vitamin D düzenleyici enzimlerin göz içinde üretilmesiyle oküler doku ve patolojiler ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar önem kazanmıştır. Göz sağlığının idamesinde D vitamininin önemli olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Reins ve McDermott, 2015). Epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D düzeyi ve gen polimorfizmlerinin miyopi, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati ve üveit gibi göz ile ilgili çeşitli patolojilerin gelişiminde etkili olabileceğini göstermiştir (Reins ve McDermott, 2015). DVE olan olgularda göz kuruluğu ve miyopi sık görülen oküler bulgular olarak literatürde yer almaktadır (Reins ve McDermott, 2015). Ancak bu konuda çocukluk çağında yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. D vitamininin anjiogenez ve kollajen sentezindeki rolü göz önüne alındığında, bu vitaminin çocukluk çağında retina ve makula gibi göz yapılarının gelişiminde ve göz hastalıklarının patogenezindeki etkilerinin araştırılmasının gerekli olduğu açıktır.

Optik koherens tomografi (OKT), günümüzde retina hastalıkları ve glokomun değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Girişimsel olmayan doku biyopsisi olarak da tanımlanan bu teknoloji, daha hızlı görüntü elde etme ve daha iyi çözünürlük sağlayan gelişmelerle mikroskop kesitlerine benzer kesit görüntülerin elde edilmesini sağlar. X-ray içermediği için güvenilir olarak oftalmolojik muayene içerisinde uygulanabilir. Retina ve makulanın anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü ile ilgili önemli veriler elde edilen bu ölçüm 2-3 yaş itibari ile çocuk hastalara da uygulanabilmektedir (Oral ve Atmaca, 2001).

Literatür verilerinde erişkinlerde yapılmış çalışmalar olmasına karşın, DVE olan çocukluk yaş grubunda göz ve retina sinir lifi tabakasının (RSLT) değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer yandan, D vitamini tedavisi verilmesinin retina bulgularında düzelme ile ilgili etkisinin araştırıldığı çalışmalar da yetişkin yaş grubundadır (Saenz-de-Viteri ve Sádaba, 2016 ve Salari ve ark., 2015). Çocuklarda D vitamini tedavisi verilmesinin retina bulgularında düzelme ile ilgili etkisinin araştırıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki amacımız; serum 25(OH)D düzeyleri normal ve düşük olan çocuklarda retina sinir lifi tabakası kalınlığının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi ve D vitamini eksikliği olan çocuklarda D vitamini tedavisinin retina sinir lifi tabakasında incelme üzerine olan etkisinin saptanmasıdır. Bu çalışma ile D vitamini eksikliği olan çocuk hastalarda gözlenen görme bozukluklarının erken dönemde saptanması ve tedavisinin yapılmasının hastanın izleminde sağlayacağı önemli katkıların tartışılması hedeflenmektedir.

1.1. Genel Bilgiler

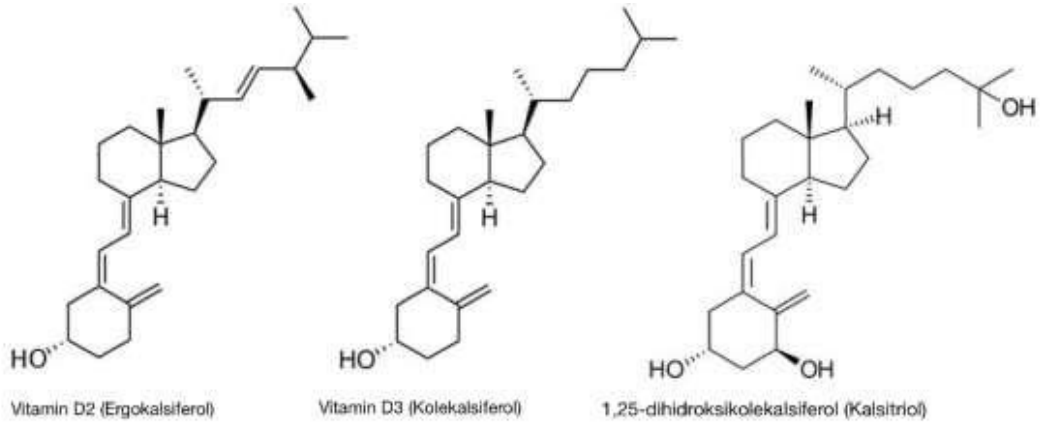
1.1.1. D Vitamini Tanımı ve Yapısal Özellikleri

Yağda eriyen vitaminlerden biri olan D vitamini, barsaktan Ca emilimini sağlamak için gerekli bir prohormondur. Ca dengesini ve kemik metabolizmasını sağlamada etkindir. Eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde ise osteomalazi ile ilişkilidir. D vitaminin %10'undan azı besinlerle alınırken, geri kalanı deride güneş ışığı aracılığıyla sentezlenir (Hollick, 2004b).

Vitaminlerin besinlerle beraber veya takviye olarak alınması zorunludur. Ancak steroid yapıda olan D vitamini vücutta üretildikten sonra dolaşıma salınması, diğer dokularla arasındaki etkileşim ve bu etkinin çeşitli mekanizmalarla kontrol edilmesi nedeniyle bir hormon olarak da değerlendirilmektedir (Hollick, 2007).

D vitamini kolesterole yapıca benzerlik göstermektedir. Ultraviyole etkisi ile deri altı dokudan endojen olarak sentezlenebilen kolekalsiferol (D_3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (D_2) olarak iki kaynağı mevcuttur. D vitamini formları olan D_2,

D_3 ve 1-25$(OH)_2$kolekalsiferol (kalsitriol) yapısı Şekil 1.1'de gösterilmiştir. D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) daha zayıf bağlarla bağlanmasından dolayı D_2 vitamini dolaşımdan daha hızlı temizlenmektedir ve plazmadaki yarı ömrü D_3 formuna göre daha kısadır. Vitamin D_2 ve vitamin D_3'ün her ikisi de benzer yolla metabolize olmaktadır (Kruse, 1995, s:712-743).



Şekil 1.1 D_2, D_3 ve Kalsitriol Yapısı

(Kruse K. (1995). Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In: Clinical Paediatric Endocrinology. Brook CGD (Ed), 3th Ed, Backwell Science Ltd.Oxford, p. 712-743 adlı kitaptan alınmıştır.)

1.1.2. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamininin büyük bir kısmı (%90-95'i) güneş ışınlarının aracılığıyla deride sentezlenmektedir (Hollick, 2004a). Deride D_3 vitamini 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınların etkisiyle, karaciğerde kolesterolden sentezlenip gelen 7-dehidrokolesterolden (7DHC) yapılır. Vücutta meydan gelen bu üretim D vitamininin doğal ve asıl kaynağıdır (Hollick, 2004a ve Ye ve ark., 2001). D_2 vitamini ise bitkisel kaynaklı olup çoğunlukla maya ve mantarlarda bulunan ergosterolün morötesi ışınlara temasıyla oluşur. Doğada az miktarlarda bulunan bu

form daha çok süt ürünlerini güçlendirmek amacıyla kullanılır. Karbon yapısındaki farklılık aracılığıyla D_3 vitamininden ayıt edilebilir. D_2 vitaminin biyolojik etkinliğinin D_3'e göre 3-10 kat daha az olmasına neden olarak bu durum sayılabilir. Fazla miktarlarda sentezlenen D_3 vitamini deride UVB ışınlarının etkisiyle biyolojik olarak inaktif formlarına (D_1 ve D_5) dönüştürülür. Bu mekanizma sayesinde gereksiz D vitamini sentezi engellenerek canlı D vitamini intoksikasyonuna karşı fizyolojik olarak korunmuş olur (Jameson ve Weetman, 2004, s:2060-2075).

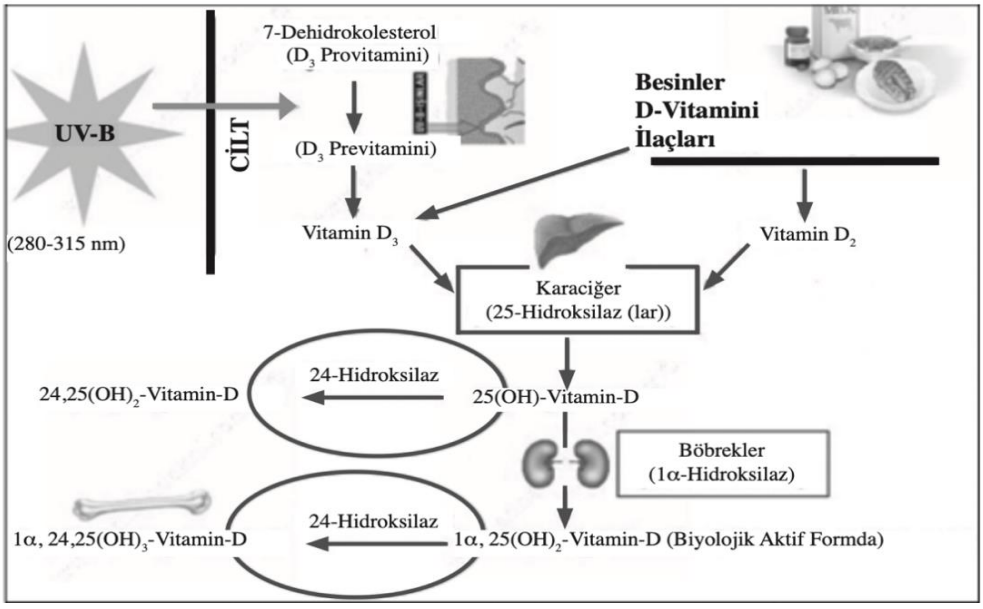
D vitamini biyosentezi ve metabolizması Şekil 1.2'de gösterilmektedir (Rosen, 2011).

İnce bağırsaklar tarafından emilen D2 ve D3 formları şilomikronlar ile birleşip lenfatik sisteme, oradan da venöz dolaşıma katılır, yağ hücrelerinde depo edilir ve gerekli görülen durumlarda dolaşıma salınır. Emildikten sonra kan dolaşımına geçen D vitamini DBP ile karaciğere taşınır ve karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25 hidroksivitamin D'ye {25(OH)D} çevrilir. D vitamininin inaktif olan bu formu dolaşımda en sık bulunan formu olup aktif formun yaklaşık 1000 katıdır. 25(OH)D, bağlandığı DBP aracılığıyla hücre içine taşınır. Böbreklerde 1-α-hidroksilaz enzimi ile $1,25(OH)_2D_3$'e dönüştürüldüğü zaman ancak aktif hale gelir (Jameson ve Weetman, 2004, s:2060-2075). D vitamini sentezinde anahtar rolü olan 1-α-hidroksilaz enzim aktivitesinin düzenlenmesinde parathormon (PTH), Ca, P ve fibroblast growth factor-23 rol oynar. D vitamini sentezinin artışını sağlayan serum Ca ve P düzeylerinin düşmesi ile PTH'dir. Ancak, kemikten salınan fibroblast growth factor-23 ise bu sentezi inhibe eder ve 24 hidroksilaz enziminin aktivasyonuyla $1,25(OH)_2D_3$'ün inaktif forma dönüşmesini sağlar (Holick, 2003). Öte yandan, PTH böbreklerde 1-α-hidroksilaz ekspresyonunu yukarı düzenleyerek ters etki yapar. İyonize kan kalsiyumundaki artış, paratiroid bezlerinde PTH sekresyonunu inhibe eder ve sonuç olarak $1,25(OH)_2D_3$ üretiminin azalmasına yol açar. Hiperfosfatemi ayrıca böbreklerdeki 1α-hidroksilaz aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir. $1,25(OH)_2D_3$ fazlalığında böbrekteki 1-α-hidroksilaz geninin

ekspresyonu ile paratiroid bezlerinde PTH'yi kodlayan genin ekspresyonunu azaltarak ve iskelette fibroblast growth factor-23 sekresyonunu artırarak negatif geribildirim mekanizmalarını başlatır (Bikle ve ark., 2018 ve Martin ve David, 2012).

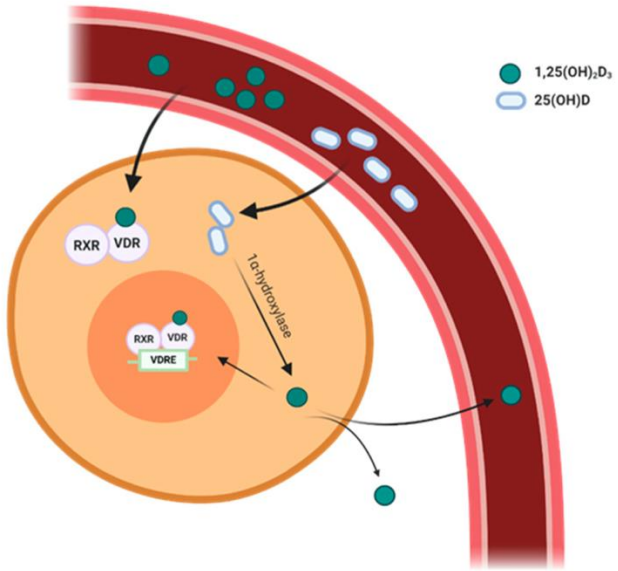
Serumda bulunan 25(OH)D vitamini 1-α-hidroksilaz enzimi bulunduran hücrelerde lokal olarak $1,25(OH)_2D_3$'e dönüştürülür. Bu form hedef organlarda etkisini vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. $1,25(OH)_2D_3$ direkt veya indirekt olarak; böbrekte renin üretimi, pankreasta insülin üretimi, lenfositlerden sitokin salınımı, kardiyomiyosit ve vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonu gibi görevlerde yer alan ikiyüze yakın geni düzenler (Jameson ve Weetman, 2004, s:2060-2075).

VDR bulunduran hedef hücrede lokal üretilen $1,25(OH)_2D_3$'e ilaveten serumda dolaşan $1,25(OH)_2D_3$ vitamini sinyalinin biyolojik etkileri şematik olarak Şekil 1.3'te gösterilmiştir (Latic ve Erben, 2020).



Şekil 1.2 D vitamini Sentezi ve Metabolizması

DBP: D vitamin bağlayıcı protein, D_2: ergokalsiferol, D_3: kolekalsiferol
(Rosen CJ (2011). Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*, 364: 248-54 adlı makaleden alınarak yeniden çizilmiş ve Türkçe'ye çevrilmiştir.)



Şekil 1.3 VDR Bulunduran Hedef Hücrede Lokal Üretilen 1,25(OH)2D3'e İlaveten Serumda Dolaşan 1,25(OH)2D3 Vitamini Sinyalinin Biyolojik Etkileri.

(Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci, 21*: 6483 adlı makaleden alınmıştır.)

1.1.3. D Vitamini Düzeyi

Çocuklarda DVE için saptanmış kesin bir sınır düzeyi bulunmamaktadır. DVE'yi araştıran çalışmalarda farklı değerler kriter olarak kabul edilmiştir. İngiliz Pediatrik ve Adölesan Kemik Grubu tarafından yapılan değerlendirmede; 25(OH)D düzeyinin 10 ng/mL'nin altında olduğu değerlerde bozulmuş kemik mineralizasyonu saptanmış ve 25(OH)D düzeyi <10 ng/mL ise DVE, 10-20 ng/mL arasında ise D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmıştır (Saggese ve ark., 2015). Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği tarafından yapılan değerlendirmede ise; 25(OH)D düzeyi 15-20 ng/mL arasında ise yetersizlik; <15 ng/mL ise eksiklik; <5 ng/mL ise ağır eksiklik olarak kabul edilmiştir (Holick ve ark., 2011). Ancak DVE'de beklenen PTH artışının, 25(OH)D'nin 30 ng/mL altında iken meydana geldiğini gösteren ve DVE için sınır değerin 30 ng/mL olarak alınmasını öneren çalışmalar da bulunmaktadır

(Han ve ark., 2013). Endokrin Birliği 2016 yılında bu konuda bir uzlaşı raporu yayınlamıştır (Munns ve ark., 2016). Bu raporla birlikte kabul edilen 25(OH)D değerleri şu şekildedir:

- Yeterli D vitamini: ≥ 20 ng/mL (50 nmol/L)
- D vitamini yetersizliği: 12- 20 ng/mL (30- 50 nmol/L)
- D vitamini eksikliği: ≤ 12 ng/mL (37.5 nmol/L)

1.1.4. D Vitamini Ölçüm Yöntemleri

Biyolojik olarak aktif metabolit olan $1,25(OH)_2D_3$'ün yarı ömrü yaklaşık dört saat olduğundan serum seviyelerini ölçmek zor olabilir ve üretimi hormonlar ve mineraller tarafından düzenlenir (Terock ve ark., 2020). 25(OH)D'nin, genel D vitamini durumunu değerlendirmek için bir biyolojik belirteç olarak kullanılması daha uygundur. Çünkü yarı ömrü iki-üç haftadır ve konsantrasyonu hem diyetteki D vitamini alımını hem de deride D vitamininin endojen sentezini açıklar (Prentice, 2008). Ayrıca, dolaşımdaki ana form olan 25(OH)D'nin seviyeleri, birçok hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Thorisdottir ve ark., 2019).

D vitamini ve metabolitleri, çok düşük konsantrasyonlarda, çok lipofilik olduklarından ve ayrıca vitaminlere bağlanan proteinler için yüksek afiniteye sahip olduklarından düzeylerinin tespiti gereklidir (Hewison, 2012). D vitamini düzeylerinin rutin laboratuvar ölçümü için radyoimmunoassay, enzim immunoassay, kemilüminesan immunoassay ve yarışmalı protein bağlama yöntemine dayalı birkaç FDA onaylı ticari 25(OH)D testi vardır (Holick, 2006 ve Zerwekh, 2004). Kullanılan antikorlar arasında ölçülen form ile ilgili farklılıklar da vardır (Adams ve Hollis, 2002, s:157-174 ve Holick, 2007). Ayrıca, 1,25 $(OH)_2D_2$ ve $1,25(OH)_2D_3$ toplamının belirlenmesi için kemilüminesan bir immünoassay yöntemi geliştirilmiştir. İdeal olan

yöntem; tüm konsantrasyonlardaki D vitamini metabolitlerini içerecek nitelikte, evrensel ve standart bir analitik yöntem olmalıdır (Holick, 2006).

Bu yöntemler arasında HPLC-MS/MS, D vitamininin tüm formları ve metabolitleri arasında ayrım yapabildiğinden, serum D vitamini düzeyinin değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bu yöntem çok daha düşük D vitamini konsantrasyonlarının analizine izin vermektedir (Tsiaras ve Weinstock, 2010).

1.1.5. D Vitamini Sentezini Etkileyen Faktörler

1.1.5.1. Enlem ve Mevsimsel Değişimler

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınları ile etkileşim sonucunda deride sentezlenmektedir (Holick ve Chen, 2008). Epidermise ulaşan UVB ışınlarının düzeyi yeterli miktarda D vitamini sentezinin olması ile doğrudan ilişkilidir. Dünyaya ulaşan UVB ışın miktarı mevsim, günün saatleri, ekvatora yakınlık ve uzaklık, kuzey yarım kürede veya güney yarım kürede bulunmak, dönenceler ve yükseklik koşullarına göre değişir. Kış sonu en düşük seviyelerde bulunan UVB ışınları, yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunur. Ekvatora yaklaştıkça yeryüzüne ulaşan UVB ışınlarının miktarı artmakta ve bu sayede daha fazla D vitamini sentezi yapılmaktadır (Li ve ark., 2004). D vitamini sentezi için güneşin yeterli olduğu bölgelerin 37. kuzey paraleli ile 37. güney paraleli arasında kalan Ekvator bölgesinin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla 37. enlemden yukarı doğru çıkıldıkça DVE sıklığının arttığı öne sürülmektedir (Li ve ark., 2004). Bu da 36-42 kuzey paralelleri arasında yer alan ülkemizde sadece güneşlenerek yeterli D vitamini üretemeyeceğimizi düşündürmektedir. Hekimsoy ve ark. (2010), tarafından

ülkemizde yapılan bir çalışmada, İç Ege bölgesinde kış sonu itibari ile 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde D vitamini ölçümlerinde %74,9 oranında 25(OH)D eksikliğinin (<20 ng/mL) olduğu bildirilmiştir. D vitamini sentezinin en fazla olduğu dönemin yaz ayları olduğu öne sürülmüştür (Bischoff-Ferrari ve ark., 2006). Kılınç ve ark. (2018), kış aylarını içeren dönemlerde D vitamini düzeylerinin yaz aylarına göre yarıya yakın oranlarda düştüğünü gözlemlemişlerdir. Orta yaş İngiliz vatandaşlar üzerinde yapılmış olan benzer bir diğer çalışmada da sonbahar ve kış aylarında D vitamini düzeylerinde belirgin bir düşmenin olduğu belirtilmiştir (Hyppönen ve Power, 2007).

1.1.5.2. Atmosferin Özellikleri, Bulut Katmanları ve Bulut Yüksekliği

UVB ışınlarının en önemli emicisi ozon tabakasıdır. Tropikal bölgelerde en az seviyelerde bulunan UVB ışınları kutuplarda en yüksek düzeyde bulunmaktadır. Ozon tabakası UVB ışınlarının yeryüzüne geçerken %70-90 gibi yüksek oranlarda engellendiği için yeryüzüne ulaşan kısmı çok az miktarlarda olmaktadır. Ultraviyole ışığa temas miktarını; yaşanılan ülke, içinde bulunulan ay, günün saati, havadaki bulut oranı ve deniz seviyesinden yükseklik değiştirmektedir (Holick, 2005a). Atmosferik hava kirliliğinin de kentlerdeki D vitamini yetersizliğine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Yeni Delhi'den yayınlanan bir çalışmada kentsel hava kirliliğinin ultraviyole etkisini bozarak güneşli bölgelerde yaşanmasına karşın çocuklarda ve erişkinlerde D vitamini düşüklüğüne neden olabileceğine dikkat çekilmiştir. Hava kirliliğinin fazla olduğu bölgelerde yaşayan çocukların serum D vitamini düzeyi ortalaması 12,4 ng/mL, hava kirliliğinin daha az tespit edildiği bölgelerde yaşayan çocukların ise 27,1 ng/mL olarak saptanmıştır (Agarwal ve ark., 2002).

UVB ışınlarının geçişini bulut katmanları ve bulut yüksekliği büyük oranda azaltmakta, ancak yine de yaklaşık yarısı yeryüzüne ulaşmaktadır. Bulutlar, havadaki damlacıklar, sisler, bacalardan çıkan dumanlar gibi aerosoller ışınların geçirgenliğini etkilemektedir. Bulutlardaki su içeriği ciltteki ısınmayı azaltarak ultraviyole ışınlardan rahatsız olma hissini ortadan kaldırır. Bu sayede daha fazla maruz kalma olasılığını da artırmaktadır (Wacker ve Holick, 2013).

1.1.5.3. Güneş Zirve Açısı ve Güneş Koruyucular

Yeryüzünde sıcaklık dağılışını etkileyen en önemli faktör olan Zenith açısı olarak da adlandırılan güneş zirve açısı, güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısıdır. D vitamini sentezi için etkili faktörlerdendir. Güneş ışınları bir yere dik düştükçe, o bölge daha fazla ısınmakta, düşme açısı küçüldükçe ısınma miktarı da azalmaktadır. Dünyanın şekli ve enlem, mevsim, saai ve eğim güneş zirve açısını belirleyen faktörlerdir. Sabah erken ve öğleden sonra geç saatlerde ve kış aylarında Zenith açısında artış meydana gelmektedir. Bu artış ile UVB ışınlarının ozon tabakasında kat ettiği mesafe artar böylece ışınların çoğunluğunun emilmesi sağlanır (Tsiaras ve Weinstock, 2010).

Deride güneşin etkisiyle D vitamini sentezlenebilmesi için, ışınların atmosfere ulaştığı açının önemi olduğu kadar, güneşte geçirilen süre ve güneşle temas eden deri yüzeyinin oranı da önemlidir (Öner ve ark., 2001). İhtiyacı karşılayacak düzeyde D vitamini sentezinin olması için özellikle bahar ve yaz aylarında 10.00-15.00 saatleri arasında kol, bacak, el veya yüzün günde 5-15 dakika güneş ışığı almasının yeterli olduğu bilinmektedir. Kapalı ortamlarda uzun süre zaman geçirme güneş ışığına maruz kalma süresini azaltmaktadır (Jameson ve Weetman, 2004, s:2060-2075).

UVB ışınlarının zararlı etkisinden korunmak amacıyla üretilen güneş koruyucu ürünler aynı zamanda ciltte D vitamini sentezini de azaltmaktadır. Mor ötesi ışınların D vitamini sentezi özelliğinden faydalanabilmek için güneş koruyucusu kullanmadan kısa süreliğine güneş ışınlarına maruz kalınması önerilmektedir. Bir güneş koruyucunun etkinliği ürünün sun protection factor (SPF) değerine bağlıdır. SPF; güneş koruyucu ile korunan derinin, korunmayan deriye oranıdır. Güneş koruyucunun kişide güneşe maruziyet sonrasında kızarıklık oluşma süresini kaç kat uzattığını ifade eder. Bir güneş koruyucu ürünün SPF değerinin yüksekliğinin güneş koruyucu özelliğini artırdığı görüşü ultraviyole A koruması dikkate alındığında oldukça yanıltıcı olur. Çünkü sadece UVB korunması değerini göstermektedir. Ayrıca SPF değeri yüksek olan ürünler güneş altında yanmadan kalma süresini uzatırlar. Bu nedenle de bireyin hayat boyu maruz kaldıkları kümülatif güneş maruziyeti miktarını arttırmaktadırlar. SPF 15 olan bir ürün %93 koruma sağlarken, SPF 30 %96,7 ve SPF 40 %97,5 koruma sağlar. Ancak SPF değeri arttıkça D vitamini sentezi de giderek azalmaktadır (Karadavut ve ark., 2002). SPF 15 güneş koruyucu kullanımının kolekalsiferol sentezini %99'a kadar azalttığı bildirilmiştir (Matsuoka ve ark., 1989).

1.1.5.4. Ten Rengi

Güneşe maruziyet sonrası ne kadar D vitamini sentezleneceğini belirleyen durum fiziksel özellikler ve davranışlardır. Cilt pigmentasyonu yani melanin D vitamini sentezini başlatan ultraviyole ışınları absorbe eder. İngiltere'de yapılan bir çalışmada; diğer Avrupa ülkelerinde benzer veya daha yüksek enlemlerde pigmentli ve pigmentli olmayan cilt tipleri arasındaki farklılıkları gösteren çalışmalara benzer şekilde, Güneydoğu Asya'lı katılımcılarda serum 25(OH)D <12 ng/mL'nin altında olması sıklığı %59,6 iken beyaz katılımcılarda %19,6 olarak bildirilmiştir (O'Neill ve ark., 2016).

Ten rengi koyu olanların D vitamini düzeyinin iyileştirilmesi ya gıda ya da D vitamini takviyeleri yoluyla ağızdan bir müdahale ya da deride sentezlenen D vitamini artışına yönelik bir davranış değişikliği gerektirir. Melanin pigmenti, cildi UVB'den kaynaklanan hasara karşı korur ancak aynı zamanda UVB'ye bağlı D vitamini sentezini de azaltır. Bu nedenle, koyu tenli bireyler açık tenli bireylerle aynı miktarda D vitamini yapmak için daha fazla UVB'ye ihtiyaç duyarlar. Koyu tenli bireylerin aynı miktarlarda D vitamini sentezleyebilmek için açık tenlilere oranla daha uzun süre güneşte kalmaları gerekir (Hollick, 2004b, Farrar ve ark., 2011 ve Kift ve ark., 2013). Deri pigmentasyonu, yaş ve deri greftleri gibi bireysel özellikler de D vitamini sentezini etkiler. Deri pigmentasyonu UVB radyasyonunun emiliminden sorumlu olan melanin konsantrasyonuna bağlıdır. Bu nedenle, koyu tenli insanlarda D vitamini üretimi, beyaz tenli insanlara göre beş kat daha düşüktür. İlginç bir şekilde, yanıklara bağlı deri greftleri ve yaşlanmaya bağlı 70 yaş ve üstü kişilerde ciltteki 7-dehidrokolesterol seviyesinin yaklaşık %75 oranında azaldığı öne sürülmektedir (Holick, 2007). Koyu tenli cilt tipi için İngiltere'de pratik bir önlem geliştirilmiş ve günlük öğle yemeği süresinin yaz aylarında 25-40 dk arasında ve cildin en az %35'ini kapsayacak şekilde planlanması önerilmiştir (O'Neill ve ark., 2016).

1.1.5.5. Yaşlanma

Yaş, D vitamini sentezini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. D vitamini yapım kapasitesinin 70 yaşından sonra en az 4 kat azaldığı bilinmektedir (Bringhurst ve ark., 2005). Yaş almayla birlikte ciltte D vitamini sentezinin azalması bölgesel substrat eksikliğine bağlanmış olup yaşlanma ile epidermis 7DHC konsantrasyonunda %50 azalma gözlenmekte ve bu fizyolojik değişikliğin sonucunda 25(OH)D konsantrasyonunda azalma görülmektedir (Holick ve Chen, 2008). Böbrek fonksiyonlarının yaş ilerledikçe bozulmasına bağlı olarak renal 1-α-

hidroksilaz aktivitesinin azalmasından dolayı, serum vitamin D düzeyleri normal olsa dahi DVE gelişebildiği bildirilmiştir (Dukas ve ark., 2005).

Yaşlılıkta DVE'ye neden olan etmenler arasında güneş ışınlarıyla daha az temas edilmesi, D vitamininden zengin besinlerin yeterince tüketilmemesi, ciltte D vitamini sentez yeteneğinin azalması, barsaktan D vitamini emilim kapasitesinin azalması, VDR sayısında azalma ve D vitamininin aktif formuna daha az dönüştürülmesi gibi nedenler yer almaktadır (Holick ve Chen, 2008). DVE prevalansının yaşlılarda yüksek olduğu bildirilmiştir. 2009 yılında yayınlanan Almanya'da yapılmış bir çalışmada; ortalama yaşları sırasıyla 70 ve 68 olan 82 kadın ve 35 erkek hastada, 30 ng/ml ve altındaki değerler DVE olarak kabul edildiğinde, %84,7'sinde DVE saptanmıştır (Breijawi ve ark., 2009).

1.1.5.6. Obezite

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğundan ve obezlerde adipoz doku oranı da fazla olduğundan dolayı bu vitamin obezlerde adipoz dokuya diğer dokulardan daha fazla afinite gösterir. Bunun sonucunda obezlerde D vitamininin biyoyararlanımı azalır. Obez bireylerde, karaciğerde 25-hidroksivitamin D3 üretiminin hepatosteatoz nedeniyle azalmasına bağlı olarak D vitamini sentezinde azalma olabilir (Daniel ve ark., 2015).

Bazı genetik çalışmalar obezite ile D vitamini arasındaki ilişkiyi etkileyen proteinlerin olduğundan bahsetmektedir. Bunun yanı sıra oksidatif stres, inflamasyon ve hücre metabolizmasındaki bozuklukların varlığını gösteren değişik çalışmalar da mevcuttur. Buna karşın DVE'nin obeziteye yol açması veya eksikliğin giderilmesinin bu bulguları ortadan kaldırması ile ilgili mekanizmalar henüz tam

olarak açıklığa kavuşmamıştır (Holick, 2005c ve Jameson ve Weetman, 2004, s:2060-2075).

Fazla kilolu çocuklarda yapılan birçok çalışmada obezite ile serum D vitamini değerlerinin düşüklüğü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Al-Musharaf ve ark., 2012; Bruney, 2011 ve Buyukinan ve ark., 2012). Yüksek vücut kitle indeksinin (VKİ) D vitamini düzeylerinde düşüklüğe yol açtığı ileri sürülmüştür (Vimaleswaran ve ark., 2013). Farklı etnik kökenlere sahip Hollanda'da yaşayan obez çocuklarda yapılan ve 20 ng/ml üzeri D vitamini düzeylerinin yeterli kabul edildiği bir çalışmada; D vitamini yeterli saptananların oranı %17,8 bulunmuş ve etnik kökeni Türk olanlarda ise bu oran %14,4 olarak belirlenmiştir (Radhakishun ve ark., 2015).

1.1.5.7. Giyim ve Yaşam Tarzı

Giysiler de bariyer görevi görerek UVB ışınları ile cilt arasındaki teması azaltır. Güneş ışığından faydalanmayı engelleyecek şekilde giysiler giyen kadınlarda DVE sık görülmektedir (Masud, 2007 ve Norman, 1998).

Son yıllarda adölesan dönemde riketsin saptanması pek beklenmese bile D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğu ve yaşam/giyim tarzı nedeniyle güneşli bir ülke olmasına karşın Lübnan gibi bazı ülkelerde özellikle kızlarda %52 oranında D vitamini yetersizliği görülebildiği bildirilmektedir (Mishal, 2001). Hatun ve ark. (2005), çalışmalarında serum D vitamini düzeylerinin imam hatip lisesinde okuyan ve dolayısıyla giyim tarzı nedeniyle güneşten daha az yararlanan kız lise öğrencilerinin %50'sinde, diğer liselerdeki kız öğrencilerin ise %3-13'ünde 10 ng/ml'nin altında olduğunu saptamıştır. Güzel ve ark.'ın (2001), Ağustos ve Eylül ayları arasında Adana'da yaptıkları bir çalışmada; ekstremite ve baş bölgesi açık

giyimli kadınların ortalama D vitamini düzeyi 53.9 ng/mL, el ve yüzleri dahil kapalı giyimli kadınların ise 33.1 ng/mL olarak saptanmıştır. Kapalı kadınların (sadece eller ve yüz açık) kapalı olmayanlarla serum D vitaminlerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise ortalama serum D vitamini seviyesi 6±4.7 ng/mL, kapalı olmayanların ise 22.2±10.9 ng/mL olduğu saptanmıştır (Budak ve ark., 2004). Meddeb ve ark. (2005); Tunus'da Ocak-Mart aylarında kapalı giyinen kadınların serum D vitamini düzeyi ortalamasını 35,07 nmol/L, kapalı giyinmeyenlerin ise 42,5 nmol/L olarak saptamışlardır. Hindistan'da genç erişkin yaş grubunda yapılan bir çalışmada ise; ortalama D vitamini düzeyi yüz ve ön kolları açık şehirli kadınlarda 38.7 nmol/L, köylerde yaşayan vücudunun daha fazla bölgesi güneşle temas eden kadınlarında ise 47.5 nmol/L bulunmuştur (Harinarayan ve ark., 2008).

1.1.5.8. Gen Polimorfizmi

Güneşe maruziyeti yüksek olan ülkelerde yaşayan insanların daha yüksek D vitamini düzeylerine sahip olmaları beklenmektedir (Galvão ve ark., 2020). Ancak D vitamini yetersizliği veya eksikliği güneşli ülkelerdeki popülasyonlarda da sıklıkla bildirilmektedir (Bandeira ve ark., 2006 ve Prentice ve ark., 2008). Bu nedenle, bu tür popülasyonlarda D vitamini üretim düzeylerini belirlemede genetik faktörlerin etkili olabileceği öne sürülmüştür (Galvão ve ark., 2020).

Gen mutasyonları, D vitamini sentezini ve metabolizmasını etkileyen önemli faktörlerdendir. Bu mutasyonlar sitokrom P450 izoenzimlerinin polimorfizmlerini, protein taşıyıcılarını ve VDR'yi içerir. 24-hidroksilazı kodlayan CYP24A1 genindeki mutasyonların neden olduğu 25(OH)D ve $1,25(OH)_2D$ katabolizmasının bozulması veya böbrekte sodyum taşıyıcı fosfatı kodlayan SLC34A1 geninde mutasyondan dolaylı olarak sonuçlanan $1,25(OH)_2D$'nin aşırı sentezi durumunda yüksek kalsitriol konsantrasyonu gözlenir (Pronicka ve ark., 2017). D vitamini profilaktik dozlarının

kullanılmasıyla her iki durumda da D hipervitaminozu riski artar. D vitamininin metabolik yolundan sorumlu genin polimorfizmi (GC gen-rs2282679), 25(OH)D ve 1,25$(OH)_2$D'nin dokulara taşınmasını düzenlemekten sorumlu olan D vitamini bağlayıcı proteini kodlar. Çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalar, CC genotipine sahip kişilerde daha düşük 25(OH)D seviyelerinde GC-sr2282679 ile D vitamini düzeyi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir, bu da D vitamininin uzun telomerler üzerindeki etkisini desteklemektedir. CC genotipine sahip kişilerin, AA genotipine sahip insanlara göre daha düşük lökosit telomer uzunluğuna sahip olması gerçeği, D vitamininin telomer kısalması üzerindeki uzun vadeli etkisine ilişkin hipotezi doğrulamaktadır (Normando ve ark., 2020). Bununla birlikte, birçok büyük popülasyon çalışmasında, 25(OH)D serum konsantrasyonları ile lökosit telomer uzunluğu arasında bir ilişki bulunamamıştır (Ahn ve ark., 2010).

VDR geni, 12. kromozomun uzun kolunda bulunur ve yaklaşık 200 tek nükleotid polimorfizmine sahiptir. VDR geninin Bsm varyantı hipertrigliseridemi ile ilişkilidir ve metabolik sendroma yatkınlığa neden olabilir. Ayrıca, DVE olan obez hastalarda, polimorfik allel taşıyıcılarının doğal tip homozigotlara kıyasla anlamlı olarak daha düşük serum 25(OH)D düzeyleri ve daha yüksek HOMA-IR, kan basıncı seviyeleri ve lipit parametreleri gösterdiği belirlenmiştir (Zaki ve ark., 2017). Birkaç çalışma, 25(OH)D ile takviye edildikten sonra, D vitamini serum seviyelerinin farklı bulunmasında genetik farklılığın etkili olabileceğini öne sürmüştür (Bahrami ve ark., 2019; Mehramiz ve ark., 2019 ve Thacher ve Levine, 2017). Thacher ve Levine (2017), 50.000 IU D vitamini ile takviye edildikten sonra, L99P ve K242N mutasyonları için heterozigot riketsli çocukların serum 25(OH)D düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük artışlar gösterdiğini bildirmiştir. Mehramiz ve ark. (2019), rs4588'in polimorfizminin hem başlangıçta hem de takviyeden sonra serum 25(OH)D ile ilişkili olduğunu saptamıştır. D vitamini takviyesine ortak AA genotipine sahip adölesan kızların, GG'den daha iyi yanıt verdiği görülmüştür. Rs4588 polimorfizminin ortak AA genotipinin taşıyıcıları, D vitamini desteğine daha iyi yanıt vermiştir (Mehramiz ve ark., 2019). CYP2R1'in G allelini taşıyan kişilerin, dokuz haftalık takviyeden sonra daha yüksek bir D vitamini konsantrasyonuna

ulaştığı bildirilmiştir (Bahrami ve ark., 2019). Ayrıca, CYP2R1 ve CYP24A1'in DNA metilasyon seviyelerinin potansiyel olarak D vitamini yanıtlarındaki değişkenliğin biyolojik belirteçleri olabileceği ileri sürülmüştür. İki gende yüksek düzeyde DNA metilasyonu olan kişilerin, optimal 25(OH)D serum seviyelerine ulaşmak için daha yüksek D vitamini desteğine ihtiyaç duyabileceği vurgulanmıştır (Zhou ve ark., 2014).

$1,25(OH)_2$D'nin VDR'e bağlanması azaltılmış CYP2R1 ve CYP27B1 gen transkripsiyonunu teşvik eder ve D vitamini seviyelerinde azalmaya yol açan CYP24A1 ekspresyonunu destekler. Aşırı aktif metabolit seviyelerini önlemek için negatif bir geri besleme mekanizmasıdır. Rs739837 C allelinin VDR'de miRNA-34b'ye bağlanma bölgesi oluşturduğu ve bunların ekspresyonunu azalttığı bilinmektedir (Ji ve ark., 2017).

1.1.6. D Vitamini Eksikliğinin Epidemiyolojisi

DVE'ye yol açan durumlar; azalmış D vitamini sentezi, azalmış D vitamini alımı, maternal D vitamini azlığı, malabsorbsiyon, vitamin D sentezinde azalma veya yıkımında artma gibi başlıklarda incelenmektedir. DVE'ye yol açan bazı durumlar Çizelge 1.1'de gösterilmiştir (Greenbaum, 2015, p: 336-338).

Çizelge 1.1. D Vitamini Eksikliğine Yol Açan Durumlar (Greenbaum, 2015, p: 336-338).

Azalmış D vitamini sentezi
Esmer cilt
UV ışınının fiziksel olarak engellenmesi
Güneş koruyucular, kapalı giyim
Coğrafi, çevresel etkenler
Kutuplara yakın enlem, mevsim
Hava kirliliği, bulutlanma oranı
Azalmış D vitamini alımı
Maternal D vitamini azlığı
Azalmış D vitamini alımı
Yetersiz güneş maruziyeti
Yakın aralıklı gebelik
Malabsorbsiyon
Çölyak, kistik fibrozis gibi pankreatik disfonksiyon nedenleri
Biliyer atrezi, kolestaz, safra asidi metabolizması kusurları
İntestinal lenfanjiektazi, intestinal rezeksiyon
Vitamin D sentezinde azalma veya yıkımında artma
Kronik karaciğer hastalığı
İlaçlar (antitüberkülozlar, antikonvülzanlar)

Dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı çocuk ve adölesanlarda DVE %7-68, D vitamini yetersizliği ise %19-61 sıklıkta bildirilmiştir (Saggese ve ark., 2015). DVE tüm dünyada ve hatta yeterli güneş ışığının olduğu Basra Körfezi kıyılarında bile oldukça yaygındır. Araştırmalar, İranlı genç kızların %70'inden fazlasında ve Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki genç kızların %80'inden fazlasında ciddi D vitamini eksikliğinin bulunduğunu göstermiştir (Mithal ve ark., 2009). Başka bir çalışmada ilkokul çağındaki çocukların %95,4'ünde D vitamini eksikliği bildirilmiştir (Lotfi ve ark., 2016). Avrupa'da yapılan bir çalışmada; Danimarka ve Finlandiya'daki çocukların %93-97'sinde D vitamini seviyeleri 20 ng/mL'nin altında bulunmuştur (Andersen ve ark., 2005). Başka bir çalışmada ise çocukların %95,4'ünde DVE bulunmuştur (Zardast ve ark., 2015). Güneş ışığına maruz kalma, D vitamini serum seviyeleri için belirleyici bir faktör olmasına rağmen, bu vitaminin eksikliği dünyanın güneş gören bölgelerinde bile oldukça yaygındır (Kimlin ve ark., 2007). Bunun nedeni olarak güneş ışığına maruziyetin yetersizliği yanı sıra D vitamini içermeyen diyetle beslenme sorumlu tutulmaktadır (Sharif ve ark., 2020).

Türkiye'de ise çocuk ve adölesanlarda yapılmış çalışmalarda yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre değişiklik göstermekle birlikte DVE prevalansının %8-61 arasında olduğu bulunmuştur (Özkan ve Karagüzel, 2014, s:183-189). 2011 yılında Sağlık Bakanlığı'nın Türkiye'de 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde D vitamini düzeyi ve demir eksikliği anemisi durum belirleme ve yürütülen programların değerlendirilmesi araştırmasında; 2504 çocukta DVE %26,8 ve D vitamini yetersizliği ise %66,7 sıklıkta saptanmıştır (Tezel, 2013, s:63-5). 2011 yılında Akman ve ark. (2011), Ankara'da 1-16 yaş arası 420 çocukta ilkbahar aylarında DVE sıklığını %8, D vitamini yetersizliğini ise %25,5 olarak belirlemiştir. Uçar ve ark. (2012), kış, ilkbahar ve yaz aylarında 513 erişkin hastada DVE'yi %20,7, D vitamini yetersizliğini ise %51,8 sıklıkta saptamıştır. Andıran ve ark. (2012), 0-16 yaş arası 440 çocuk ve adölesanda DVE/yetersizliği sıklığını %40 olarak belirlemiştir. Trabzon'da Karagüzel ve ark. (2014), 746 sağlıklı okul çağı çocuğunda DVE sıklığını ilkbaharda %93, sonbaharda ise %71 olarak bulmuş ve kızlarda DVE'nin daha sık görüldüğünü saptamıştır. Demiral ve ark. (2016), Eskişehir'de 3-18 yaş aralığındaki çocuklarda yaptıkları çalışmalarında; DVE'yi %51,5 ve D vitamini yetersizliğini ise %35,1 oranlarında tespit etmiştir.

Adölesan dönem kemik gelişimi için en kritik dönem olup pubertede hızlı boy uzaması sırasında Ca ve D vitamini ihtiyacı artmaktadır. Puberte döneminde DVE görülme olasılığı arttığı için adölesanlara Ca ve D vitamini desteği önerilmektedir (Özkan ve Karagüzel, 2014, s:183-189). Hatun ve ark. (2005), Kocaeli'de kış aylarında adölesan kızlarda DVE'yi %21, D vitamini yetersizliğini ise %43,8 sıklıkta tespit etmiştir. Ölmez ve ark. (2006), İzmir'de 14-18 yaş arası adölesanlar arasında kış aylarında DVE sıklığını %40 olarak saptamıştır. Dolayısıyla DVE ya da D vitamini yetersizliği ülkemizde bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte yaygın görülmekte ve klinik olarak da oldukça önem arz etmektedir.

1.1.7. D Vitamini Profilaksisi ve Tedavisi

Çocukluk yaş grubunda farklı durumlarda önerilen D vitamini takviyeleri Çizelge 1.2'de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Çocukluk Yaş Grubunda Farklı Hastalıklarda D Vitamini Takviyesi İçin Öneriler (Cediel ve ark., 2018).

Hastalık	Öneriler
Obezite	1200-2000 IU/gün D vitamini ver.
İnsülin Direnci	D vitamini eksikliği olan obez çocuklar ve adölesanlara 6 ay süreyle 4000 IU/gün D vitamini ver.
Metabolik Sendrom	Yeterli vitamin D dozunu ve süresini ortaya koymak için çalışmalar devam etmektedir.
Tip 1 DM	2000 IU/gün D vitamini ver.
Kistik Fibrozis	<1 yaş: 400-800 IU/gün; 25(OH)D <30 ng/mL ise 800-2000 IU/gün, 1-10 yaş: 800-1000 IU/gün, 25(OH)D <30 ng/mL ise en fazla 4000 IU/gün, >10 yaş: 800-2000 IU/gün, 25(OH)D <30 ng/mL ise en fazla 10000 IU/gün, D vitamini düzeyi 30-60 ng /mL olana kadar D vitamini ver.
Çölyak Hastalığı	Glutensiz diyet, 400-600 IU/gün D vitamini ve kalsiyum ihtiyacını ver.
Solunum yolu enfeksiyonları Astım	Yeterli vitamin D dozunu ve süresini ortaya koymak için çalışmalar devam etmektedir. Güçlü kanıtlar olmamakla birlikte 500-1200 IU/gün D vitamini profilaksisi önerilmekte.
Nörolojik Hastalıklar	800-1000 IU/gün D vitamini ver.

Gebeliğin üçüncü trimesteri kemik mineral kazanımının en fazla olduğu dönemdir (Monangi ve ark., 2014). Prematür bebekler normal serum 25(OH)D düzeyleri ile doğsa bile yağ dokusunun azlığı nedeniyle D vitamini depoları yetersizdir ve bu bebeklerde D vitamini desteği daha çok önem kazanmaktadır. Gestasyonel yaşı 23-27 hafta arasında ve ortalama ağırlığı 770 gr olan 100 prematüre bebeğin dahil edildiği bir çalışmada DVE sıklığı; postnatal 28. günde plasebo alan grupta %41, günlük 200 IU D vitamini alan grupta %16 ve günlük 800 IU D vitamini

alan grupta %0 olarak bulunmuştur (Fort ve ark., 2016). Bu sonuç "European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)" ın önerisi olan günlük 800-1000 IU D vitamini takviyesini destekler niteliktedir (Braegger ve ark., 2013).

Prepubertal çocuklardan elde edilen kanıtlar serum 25(OH)D seviyeleri ile adipozite arasındaki ters orantıyı göstermektedir (Cediel ve ark., 2016a ve Cediel ve ark., 2016b). Bu durum D vitamininin yağda çözünmesinden dolayı yağ dokusunda sekestre edilmesi ile ilişkilidir (Wortsman ve ark., 2000). Çocuklarda obezite vitamin D tedavisi üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Aynı miktar D vitamini tedavisi ile kilo fazlalığı olan çocuklar normal kilolu çocuklara göre daha az miktarlarda D vitamini artışı elde etmektedir. Bu nedenle obez çocuklarda aynı serum 25(OH)D seviyelerine ulaşmak için daha yüksek D vitamini takviyesine ihtiyaç duyulmaktadır (Brinkmann ve ark., 2015). Yağ dokusundaki artışın vitamin D biyoyararlanımı üzerindeki etkisini göz önünde bulundurarak, Orta Avrupa ülkeleri obez çocuklar ve adölesanlar için özel öneriler yayınlamıştır. Sonbahar ve kış aylarında obezitenin ciddiyetine bağlı olarak 1200-2000 IU/gün (30-50 μg/gün) D vitamini profilaksisi önerilmekte; ancak yaz aylarında ciltten sentez yeterli değilse bu takviyenin tüm yıl boyunca sürdürülmesi gerekliliği belirtilmektedir (Płudowski ve ark., 2013).

Kanıtlar, D vitamininin aktif formunun obez hastaların yağ dokusunda adipogenez, inflamasyon ve insülin direncinde gen transkripsiyonunu düzenlediğini göstermektedir (Ding ve ark., 2013). Pankreas beta hücrelerinde insülin salgılanmasını kontrol ederek ve periferik dokularda insülin reseptörü ekspresyonunu artırarak pankreas ve kastaki kalsiyum akışının düzenlenmesi aracılığıyla insülin duyarlılığını artırabilir (Maestro ve ark., 2002). Prepubertal çocuklardan elde edilen güncel veriler, 25(OH)D serum seviyeleri ile insülin direnci düzeyleri arasında hafif bir ters orantı olduğunu göstermektedir. 25(OH)D için belirleyici cut off değerin 30 ng/mL olduğu bildirilmiştir (Cediel ve ark., 2016a). 9-19 yaşlarındaki obez çocuklarda ve ergenlerde yürütülen kontrollü bir klinik çalışmada; 4000 IU/gün D

vitamini uygulamasını takiben insülin direncinin plasebo grubuna kıyasla önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (Belenchia ve ark., 2013). Çocuklarda insülin benzeri etkilere sahip bir hormon olarak bilinen D vitamini takviyesinin tip 1 diyabet riskini azalttığı bilinmektedir (Liu ve ark., 2015). Tip 1 diyabet hastalarında günlük 2000 IU D vitamini profilaksisi önerilmektedir (Cediel ve ark., 2018).

Ergenlerde düşük vitamin D düzeylerinin, adipoziteye bakmaksızın, metabolik sendromla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Reis ve ark., 2009). Arjantinli okul çocuklarının dahil edildiği bir çalışmada vitamin D takviyesinin düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Hirschler ve ark., 2015). Bu ilişkilerde rol alan biyolojik mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da veriler D vitamininin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayarak vasküler kalsifikasyonu ve plak oluşumunu engelleyen kardiyovasküler ve renal koruyucu bir faktör olarak davrandığını ve ayrıca anti-inflamatuar ve immünmodülatör etkisinin olduğunu göstermektedir (Al-Shoumer ve Al-Essa, 2015; Dror ve ark., 2013 ve Pyrżak ve ark., 2015). Yeterli D vitamini dozunu ve süresini açıklığa kavuşturmak ve etkilerini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Cediel ve ark., 2018).

Kistik fibrozis, çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu ve inflamatuar bağırsak hastalığı gibi intestinal malabsorbsiyon sendromları olan hastalarda DVE prevalansı genel popülasyona göre daha yüksektir. Bu hastalarda vitamin D düzeyinin düşük olması yağda çözünen vitaminlerin emiliminin azalması, sitokrom P'nin inflamasyon aracılı ekstrarenal üretiminin daha fazla olması ve bazı hastalarda hipokalsemiye ikincil hiperparatiroidizm gelişmesi gibi birkaç faktöre bağlanmıştır (Margulies ve ark., 2015).

Kistik fibrozis hastalarında;

<1 yaş: 400-800 IU/gün; 25(OH)D <30 ng/mL ise 800-2000 IU/gün,

1-10 yaş: 800-1000 IU/gün, 25(OH)D <30 ng/mL ise en fazla 4000 IU/gün,

>10 yaş: 800-2000 IU/gün, 25(OH)D <30 ng/mL ise en fazla 10000 IU/gün, D vitamini düzeyi 30-60 ng /mL olana kadar D vitamini tedavisi verilmesi önerilmiştir (Tangpricha ve ark., 2012).

Çölyak hastalarında glütensiz diyetin yanı sıra 25(OH)D düzeyini >30 ng/mL'nin üzerinde tutarak yeterli D vitamini ve Ca seviyelerine ulaşmak, bu sayede kemik mineral dansitesini korumak amaçlanmıştır (Capriles ve ark., 2009). Bunun için de 400-600 IU/gün D vitamini takviyesi ve günlük yeterli Ca alımı önerilmiştir (Cediel ve ark., 2018).

Antiepileptik ilaçların hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak D vitamini ve metabolitlerinin yıkımını hızlandırdığı ve DVE'ye neden olduğu bilinmektedir (Le Roy ve ark., 2010). Bu sebeple antiepileptik ilaç kullanan çocuklara 800-1000 IU/gün dozunda D vitamini profilaksisi önerilmiştir (Le Roy ve ark., 2010).

Astımın ciddiyeti ile DVE arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar literatürde bulunmaktadır (Einisman ve ark., 2015 ve Kerley ve ark., 2016). Kerley ve ark. nın (2016) yaptığı metaanaliz çalışmasında, D vitamini profilaksisinin astım atak riskini azalttığı saptanmıştır. Astımlı çocuklarda D vitaminin dozları ve süresi konusunda hala bir fikir birliği yoktur; ancak kanıtların çoğu, standart astım tedavisi ile birlikte 500-1200 IU/gün dozunda D vitamini profilaksisi alınması lehinedir (Cediel ve ark., 2018).

VDR ile ilişkili polimorfizmlerin çocuklarda astım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Değerlendirme yapılırken etnik köken ve yaşın dikkate alınması önemlidir. Ashok ve ark. (2020), VDR polimorfizmlerinin çocukluk çağı astımı ile ilişkisini etnik köken varyasyonlarını göz önüne alarak kurmayı başarmıştır. Ayrıca D vitamini ile ilişkili metabolik gen polimorfizmlerinin önemini de göstermişlerdir. D vitamininin değiştirilebilir bir faktör olduğundan, çocukluk çağı astımındaki bazı faktörlerin müdahalesinde ve değiştirilmesinde bize yardımcı olacağını düşünmüşlerdir. Araştırmacılar analiz sonuçlarının, çocukluk çağı astımındaki D vitamini seviyeleri ve takviyesi ile ilgili müdahalelere ilişkin kılavuzlar ortaya çıkarmak için tercihen benzer polimorfizmlere sahip çeşitli etnik popülasyonlarda büyük ölçekli çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (Ashok ve ark., 2020).

Son çalışmalar, DVE ile diğer klinik bozukluklar arasındaki ilişkilere dikkat çekmektedir. Bu çalışmalardan birinde; Kolombiya, Bogotá'da D vitamini eksikliği olan kızlarda D vitamini normal olanlara göre menarşın 9 ay önce başladığı saptanmış ve DVE'nin erken menarş ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Villamor ve ark., 2011). Adölesanlarda D vitamini seviyeleri ile sistolik kan basıncı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (Kao ve ark., 2015). Son yıllarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda bazı kanser türleri ile DVE arasında potansiyel bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Carlberg ve Molnár, 2015). DVE tedavisinin bu hastalıklardan herhangi birini önleyip önlemediğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Cediel ve ark., 2018).

D vitamini moleküler yolağının, bireysel genetik profillere ve sağlık durumlarına göre değişen karmaşık bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu güncel konu henüz başlangıç aşamasında olduğundan, genetik varyasyonun D vitamini takviyesi sonuçlarına nasıl katkıda bulunduğunu açıklamak için çalışmalar yapılmaktadır. Son zamanlarda D vitamini ile ilişkili genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin D vitamini düzeyini veya aktivitesini etkileyebileceği öne sürülmüş ve D vitamini

takviyesine yanıtla ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (Tomei ve ark., 2020). Tomei ve ark. (2020), Arap kökenli bireylerde D vitamini ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerinin D vitamini takviyesine yanıt verme ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında rs731236 GG ve rs7116978 CC genotiplerine sahip bireylerin D vitamini takviyesine daha yüksek oranlarda yanıt verdiğini göstermişlerdir. Rs731236 ve rs7116978 haricinde alternatif lokusların varlığını, sayısını ve etki boyutunu tespit etmek için gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu bildirmişlerdir.

Anne ve bebeklerin yeterli düzeyde güneş görmesi DVE'yi önlemenin en fizyolojik yoludur. Haftada iki veya üç kez, sabah 10.00 ile öğleden sonra 15.00 arasında 15-30 dakika süreyle cildin %25'inin güneşe maruziyeti önerilerek D vitamini talebinin karşılanabileceği öngörülmüştür (Wacker ve Holick, 2013). Güneşe maruz kalınmaması durumunda (örneğin; dışarıda yapılan aktivite azlığı, hava koşulları, kapalı giysiler veya mevsim özelliği) dışarıdan alım vitamin D'nin ana kaynağı haline gelir. Az sayıda yiyeceğin vitamin gereksinimlerini karşılamaya yetecek kadar D vitamini içerdiği ve yiyecek vitamin içeriğinin pişirme yöntemlerine bağlı olarak değiştiği (örneğin; balık kızartıldığı takdirde vitamin D'nin %50'sini kaybettiği) göz önüne alındığında, D vitamini ile takviye edilmiş yiyecek tüketimi ve D vitamini profilaksisi almanın maliyet etkin olduğu kanıtlanmıştır (Cediel ve ark., 2016b).

Bazı besinlerin D vitamini içerikleri Çizelge 1.3'te verilmiştir (Cediel ve ark., 2018).

Çizelge 1.3. Bazı Besinlerin D Vitamini İçerikleri (Boucher, 2011 ve Cediel ve ark., 2018).

Besin*	İçerik (IU/100 g or mL)	Evde servis edilen miktar	İçerik (IU/servis)	≤1 yaş (400 IU) için yeterli miktar (%)	>1 yaş (400 IU) için yeterli miktar (%)
Somon	522	Fileto (124 g)	647	161.8	107.8
İstavrit	292	Fileto (85 g)	248	62	41.3
Tuna	82	Fileto (85 g)	70	17.5	11.7
Karaciğer	49	Dilim (68 g)	33	8.3	5.5
Peynir	24	Dilim (28 g)	7	2	1.2
Yumurta	530	Birim (17 g)	37	9.3	6.2
Mantar	18	Birim (19 g)	3	1	0.5
Süt	49	Fincan (250 mL)	120	30	20

*Her 100 g veya mL ve porsiyon başına Amerika Birleşik Devletleri Tarım Bakanlığı'ndan alınan veriler. IU= International units = 0,025 μg. "American Institute of Medicine"a göre ≤12 aya kadar olan term bebekler için D vitamini gereksinimi 400 IU, 71 yaşından büyük yetişkinler için 800 IU ve diğer gruplar için 600 IU'dur.

Çocuk ve adölesanlarda D vitamini eksikliğini önlemek için öneriler Çizelge 1.4'te verilmiştir (Cediel ve ark., 2018).

Çizelge 1.4. Çocukluk Yaş Grubunda D Vitamini Eksikliğini Önlemek İçin Öneriler (Cediel ve ark., 2018).

• Yüzün, eller veya bacakların yeterli miktarda güneş görmesini sağlayın (haftada en az 3 kez 15 dakika).
• Aşırı enlemlerde ve kış aylarında, yeterli besin kaynağı tüketimini sağlayın (Çizelge 1.3).
• 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arasında 600 IU/gün D vitamini profilaksisi uygulayın.
• Fazla kilo alımını ve obeziteyi önleyin.
• D vitamini eksikliği riski taşıyan klinik hastalıklarda beslenme durumunu değerlendirin ve önerileri uygulayın (Çizelge 1.2).

D vitamini eksikliğini önlemede en çok başvurulan yöntem ise günlük düşük doz D vitamini kullanılmasıdır. 2008 yılından itibaren dünyada tüm yaş gruplarında DVE gelişimini önlemek için D vitamini desteği programları yürütülmektedir. 2011 yılında Endokrin Birliği tarafından DVE risk faktörüne sahip olmayan bebeklere yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400 IU/gün ve 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600 IU/gün; DVE açısından risk faktörü olan bebeklere ise yaşamın ilk gününden 1 yaşına kadar 400-1000 IU/gün ve 1-18 yaş arası çocuk ve adölesanlara 600-1000 IU/gün D vitamini desteği önerilmiştir (Muns ve ark., 2016). Riketsin süt çocukluğu döneminde sık görülmesi dikkate alınarak ülkemizde doğan tüm

bebeklere doğumdan itibaren bir yaşına kadar 400 IU/gün D vitamini desteği verilmektedir.

D vitamininin günlük olarak verilmesi, pratikte uygulama güçlüğü yarattığından özellikle Orta Avrupa Ülkeleri'nde yüksek doz D vitamininin aralıklı uygulanması denenmiştir. Başta Doğu Almanya olmak üzere bu ülkelerde yaşamın ilk yılı içinde 100-300 bin IU D vitamini altı hafta ile üç aylık aralarla uygulanmıştır. Sağlık personeli gözetiminde yapılan bu uygulamanın etkinliği ve güvenirliliği sınırlıdır. Markestad ve ark. (1987), tarafından yapılan bir çalışmada; üç ayda bir tekrarlanan 600 000 IU'luk dozların etkin olmasına karşın toksisite riskinin yüksek olduğu gösterilmiş, özellikle serum 25(OH)D düzeylerinin uygulamayı izleyen iki hafta içinde toksisite sınırı kabul edilen 120 nmol/L'nin üzerine çıktığı ve sonuçta hiperkalsemi görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan çalısmalarda 100-200 bin IU gibi dozlar kullanıldığında D vitamini düzeylerinin normal sınırlarda olmasına rağmen hiperkalsemi riskinin devam ettiği gösterilmiştir (Ronnefarth ve Misselwitz, 2000).

Nutrisyonel riketsin tedavisi için günlük en az 2000 IU D vitamininin en az üç ay süreyle verilmesi önerilmektedir. Yaşa ve kiloya bakmaksızın diyetle beraber ya da takviye olarak günlük 500 mg Ca alımının sağlanması gereklidir (Muns ve ark., 2016).

Tek seferde yüksek doz D vitamini verilmesi olarak adlandırılan "stoss tedavi"nin etkinliğini araştırmak için bazı çalışmalar yapılmıştır (Cesur ve ark., 2003 ve Mittal ve ark., 2014). Bu tedavi rejimi kullanım kolaylığı ve tedaviye uyumun daha iyi olacağı öne sürülerek savunulmuştur. Yaşları 3-36 ay arasında değişen nutrisyonel rikets tanılı 56 Türk çocuğun dahil edildiği bir çalışmada; üç farklı tek doz tedavi rejimi (150 000, 300 000 ve 600 000 IU) uygulanmış ve bu rejimlerin 30 gün içindeki iyileşme oranlarını etkilemediği görülmüştür. Bununla birlikte, 8 olguda (300 000 IU grubunda 2 olguda; 600 000 IU grubunda 6 olguda) hiperkalsemi

geliştiği bildirilmiştir (Cesur ve ark., 2003). 2014 yılında Hindistan'da yaşları 6 ay ile 5 yaş arasında değişen 76 raşitik çocuğun dahil edildiği bir çalışmada; tek doz 300 000 IU ile 600 000 IU tedavi dozları karşılaştırılmış, bütün çocuklarda 12. haftada alkalen fosfataz ve PTH düzeylerindeki düşüşle birlikte radyolojik iyileşme görüldüğü gözlenmiş, fakat ikisi 300 000 IU, üçü 600 000 IU tedavi alan beş çocukta (%6,5) hiperkalsemi görüldüğü bildirilmiştir (Mittal ve ark., 2014). Stoss tedavi uygulamasının daha pratik olabileceği kabul edilmekle birilikte birinci basamak tedavi olarak günlük tedavi rejimi önerilmektedir (Muns ve ark., 2016). Her iki tedavi seçeneği de Çizelge 1.5'te verilmiştir (Muns ve ark., 2016).

Çizelge 1.5. Nutrisyonel Rikets İçin D Vitamini Tedavi Dozları (Muns ve ark., 2016)

Yaş	Günlük Doz (IU) 12 haftalık	Tek doz (IU)	İdame Günlük Doz (IU)
3 ay	2000	Yok	400
3-12 ay	2000	50 000	400
12 ay-12 yaş	3000- 6000	150 000	600
12 yaş	6000	300 000	600

1.1.8. D Vitamininin Dokular Üzerindeki Rolü ve D Vitamini Eksikliğinin Etkileri

1.1.8.1. Kemik Doku Üzerine Etkileri ve Rikets

Aktif D vitamininin esas görevi bağırsaklardan Ca ve P emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın Ca/P dengesini düzenlemektir. Barsaktan Ca emilimi D vitamini düzeyi yeterli iken %30-80 arasında değişirken, D vitamini yetersizliği durumunda emilim %10-15'lere kadar düşmektedir (Holick, 1999, s:329-345). Aktif D vitamini Ca taşıyıcı ve Ca kanal genlerinin ekspresyonunu artırmak suretiyle böbrekten de Ca ve P'nin geri emilimini artırır. Ayrıca enkondral kemik oluşumunu

aktive eder ve kıkırdak matriksinin mineralizasyonunu, kondrositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu ve epifizyel hacmi artırmak yoluyla uzun kemiklerin dayanıklılığını artırır (Xue ve ark., 2006). D vitamini yetersizliğinde, kalsiyum eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir ve renal tübüllerden Ca geri emilimi ve kemiklerden Ca rezorpsiyonu artar. Diğer yandan da 1-α-hidroksilaz aktivitesinde artış ile aktif D vitamini sentezi artarak kompanze edilmeye çalışılır. PTH yüksekliği ayrıca böbrekten P atılımını da artırır. Böylece düşük Ca ve P düzeyleri kemik mineralizasyonunun bozulmasına yol açar. Düşük P düzeyi, hipertrofik kondrositlerin apopitozisini inhibe ederek büyüme plağında organizasyon bozukluğuna neden olur. Osteoid dokudaki mineralizasyon yetersizliği epifizler kapanmadan önce rikets, kapandıktan sonra ise osteomalazi olarak adlandırılan klinik tablolar ile sonuçlanır (Chanchlani ve ark., 2020).

Rikets; büyüme çağındaki bir çocukta epifizyel füzyon gerçekleşmeden önce, D vitamini, Ca ve/veya P eksikliği nedeniyle epifizyal plakta mineralizasyon bozukluğu ve deformasyonu ile kendini gösteren, ilaveten kemik dokunun da genel olarak mineral içeriğinin azalmasına yol açan metabolik kemik hastalığıdır (St-Arnaud, 2008). Rikets sistemik semptomları ve evrelerine göre laboratuvar bulguları Çizelge 1.6 ve Çizelge 1.7'de özetlenmiştir (St-Arnaud, 2008).

Çizelge 1.6. Rikets Sistemik Belirti ve Bulguları (St-Arnaud, 2008)

İskelet	Büyüme geriliği, boy kısalığı, kifozis, kemiklerde hassasiyet, kraniotabes, el bileği ve dizlerde genişleme, frontal belirginleşme, harrison oluğu, kalça deformitesi, yaş ağaç kırıkları
Kas	Hipotoni, lumbal lordoz, proksimal myopati, ördek yürüyüşü
Dolaşım	Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, hipotansiyon, aritmi, uzun QT
Nörolojik	Nöbet, mental değişiklikler, hipotoni, tetani, bazal ganglialarda kalsifikasyon
Diş	Çürük, mine defektleri, erüpsiyonda gecikme
Diğer Sistemler	Papil ödemi, lentiküler katarakt, intestinal emilimde bozulma, eklem kontraktürleri, hepatosplenomegali

Çizelge 1.7. Rikets Evrelerine Göre Laboratuvar Bulguları (St-Arnaud, 2008)

Evre	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH)D
I	↓	N	N, ↑	N, ↑	↓.	↓, N, ↑
II	↓, N	↓	↑	↑	↓	N, ↑
III	↓	↓.	↑.	↑.	↓	N, ↑

(↓: düşük, N: normal, ↑: yüksek)

1.1.8.2. İntrauterin ve Yenidoğan Dönemindeki Etkileri

İntrauterin dönemde annede bulunan 25(OH)D plasentadan bebeğe geçebilmekteyken aktif form olan $1,25(OH)_2D_3$ geçemez. Kord kanındaki 25(OH)D düzeyleri genellikle anneden %20 daha düşüktür (Kovacs, 2008). Annedeki $1,25(OH)_2D_3$ formunun gebeliğin devamının sağlanmasında önemli olan implantasyon sonrası immüntoleransta rol aldığı öne sürülmektedir (Lewis ve ark., 2010). Düşük D vitamini düzeylerinin gestasyonel diyabet, preeklampsi, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve gebelik yaşına göre küçük bebek dünyaya getirme riski gibi perinatal durumlarla ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Aghajafari ve ark., 2013; Lefferaar ve ark., 2010; Parlak ve ark., 2014; Rodriguez ve ark., 201 ve Shibata ve ark., 2011).

Erken gebelik döneminde D vitamini yetersizliğine bağlı immün yanıt düzensizliğinin spontan preterm doğumların patobiyolojisine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (Yadama ve ark., 2020). Spontan preterm doğumu olan kadınların periferik kan geni ekspresyon paternleri 10-18. haftalarda immün gen aktivasyonu göstermekte, bu da erken gebelikte D vitamini yeterliliğinin önemini düşündürmektedir. Yadama ve ark. (2020), spontan preterm doğumun altında yatan yollar hakkında daha fazla bilgi sahibi olarak, ilgili biyolojik yolları etkileyen değiştirilebilir risk faktörlerini tanımlayabilmeyi ve D vitamini seviyelerine ve bu risk faktörlerine göre hangi gebelerin preterm doğuma yatkın olduğunu tahmin

edebilmeyi umduklarını belirtmişlerdir. Ancak genel olarak D vitamini düzeyleri ile bu perinatal durumlar arasında bir ilişki olsa bile gebelikte D vitamini takviyesi yapmanın iyileştirici etkisinin düşük olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi (Bialy ve ark., 2020), D vitamini takviyesinin preterm doğum riskini demir ve folik asit takviyesine göre daha yüksek oranlarda azalttığını (%36) bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Oh ve ark., 2020).

Güncel veriler yenidoğanın geçici takipnesi için risk faktörleri arasında DVE'nin de sayılabileceğini göstermiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi gelişen bebeklerde şiddetli DVE sıklığının yüksek (%35,5) olduğu saptanmıştır (Gür ve ark., 2015). Şiddetli DVE yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerin yanı sıra respiratuvar distres sendromu olan bebeklerde de tespit edilmiştir (Ataseven ve ark., 2013). Ayrıca çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde kord kanında düşük 25(OH)D seviyeleri ile artmış respiratuvar distres sendromu riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Fettah ve ark., 2015).

Alerjik hastalıklar ve solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığı konusunda rolü bulunan çeşitli çevresel faktörler arasında, iddia edilen immünmodülatör özellikleri göz önüne alındığında D vitamini düzeyi son dönemlerde araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir (Hewison, 2012). Gebe annelerde DVE'nin olmasının, bebeklerin erken yaşta bağışıklık sisteminin gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olduğu öne sürülmektedir (Wagner ve ark., 2012). Benzer şekilde, gebelik sırasında maternal D vitamini seviyelerinin yüksek olması bebeklerde daha düşük egzema ve solunum yolu enfeksiyonu gelişmesiyle ilişkili bulunmuştur (Walker ve Modlin, 2009 ve Christensen ve ark., 2017). Literatürde bu ilişkiyi desteklemeyen ve aksine çelişkili sonuçlar bildiren birkaç çalışma da bulunmaktadır (Padron ve ark., 2015 ve Miyake ve ark., 2014). Litonjua ve ark. (2020), prenatal dönemde tek başına D vitamini takviyesinin 6 yaşından önce görülen astım gelişimini veya tekrarlayan hışıltı ataklarını önlemediğini göstermiştir. Yapılan analizler, daha yüksek prenatal D vitamini seviyelerinin daha düşük hava yolu direnci ve daha iyi spirometrik akciğer

fonksiyonu indeksleri ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Günümüzde, intrauterin ve kordon kanı D vitamini düzeylerinin bebeklerde alerjik hastalıkların ve solunum yolu enfeksiyonlarının gelişimini ne ölçüde etkilediği belirsizliğini halen korumaktadır (Basha ve ark., 2020).

Maternal DVE yenidoğan ve bebeklik dönemindeki DVE ve infantil rikets için en önemli risk faktörüdür. Gebelik döneminin kritik bir dönem olduğu ve fetüs üzerindeki etkilerinin yaşam boyu sürdüğü dikkate alınarak gebelere D vitamini verilmesiyle yenidoğanda hipokalsemi sıklığının azaldığı bildirilmiştir (Sahu ve ark., 2009).

1.1.8.3. İmmünolojik ve Antineoplastik Etkileri

D vitamini hem innate hem de adaptif bağışıklık sistemini kontrol eder ve T-helper 1 ve T-helper 2 (Th_1-Th_2) sitokinleri arasındaki dengede önemli bir rol oynar (Bikle, 2009 ve Bringhurst ve ark., 2003, s:1317-1323). İn vitro çalışmalar, D vitamininin Th_1 ve Th_2 sitokinler arasındaki dengede Th_2 baskınlığına doğru bir kaymaya neden olduğunu göstermektedir (Feketea ve ark., 2020). D vitamininin interlökin-12, interferon-gamma, interlökin-6, interlökin-8, tümör nekroz faktörü-alfa ve IL-17 gibi proinflamatuar tip 1 sitokinleri azalttığı ve anti-inflamatuar interlökin-10'u ve Th_2 sitokinleri olan interlökin-4 ve interlökin-5'i artırdığı gösterilmiştir (Colotta ve ark., 2017). Anti-inflamatuar etkiye aracılık etmek için öne sürülen sinyal yolları; "mitojen-activated protein kinaz" ve "mitojen-activated protein kinaz fosfataz"ın upregülasyonu ve lipopolisakkarid/p38'in inhibisyonu; tioesteraz süper aile üyesi 4'ün modülasyonu, ardından siklooksijenaz-2 inhibisyonu; doğrudan antimikrobiyal peptid olan katelisidin indüksiyonu ile antimikrobiyal etki; artan glutatyon redüktaz ve azalan reaktif oksijen türleri nedeniyle antioksidatif etkidir (Colotta ve ark., 2017 ve Martens ve ark., 2020). Ayrıca D vitamininin hücre

proliferasyonunu ve farklılaşmasını azaltıp apopitozisi artırarak immünglobulin-E üretimini etkilediği, dolayısıyla B lenfosit aktivitesini düzenlediği de bilinmektedir (Greiller ve Martineau, 2015).

Rinovirüs ve respiratuar sinsitiyal virüsün, bronşiyal epitel hücrelerinde VDR mRNA ekspresyonunu aşağı doğru düzenlediği bildirilmiştir. Rinovirüs replikasyonu ve epitel hücrelerini enfekte etme kapasitesinin D vitamini ile muamele edilmiş bronşiyal epitel hücrelerinde azaldığı bulunmuş ve bu durumun D vitamininin antiviral aktivitesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (Telcian ve ark., 2017).

Son zamanlarda DVE ile pulmoner enfeksiyonlar arasındaki ilişki oldukça önem kazanmıştır. Serum 25(OH)D vitamini düzeyi pnömoni, toplum kaynaklı pnömoni, sepsis, kalp yetmezliği ve pulmoner enfeksiyonlara bağlı ölüm gibi çoklu pulmoner hasar riskiyle ters orantılıdır (Belderbos ve ark., 2011; Sabetta ve ark., 2010 ve Zhou ve ark., 2019). Yakın zamanda "Coronavirus Disease-2019"un (COVID-19) tedavisinde veya önlenmesinde D vitamini ile ilgili önemli bir öneride bulunulmuştur (Jakovac, 2020 ve Panarese ve Shahini, 2020). COVID-19 gibi spesifik tedavilerin henüz netlik kazanmadığı durumlarda, risk faktörlerini saptamak ve hastalığın enfeksiyonunu veya ilerlemesini önlemek için halk sağlığı önlemlerini almak gerekmektedir. Şiddetli COVID-19 gelişimine katkıda bulunabilecek faktörler arasında kanıtlar hala başlangıç düzeyinde olsa bile D vitamini düzeyinin ölçülmesi önerilmiştir (Jakovac, 2020 ve Panarese ve Shahini, 2020). "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" riskini azaltmada D vitamininin olası bir rol oynadığını düşündüren nedenler arasında; D vitamini seviyelerinin en düşük seviyesiyle çakışan COVID-19'un mevsimsel alevlenmesi, daha önce bahsedilen DVE ile pulmoner enfeksiyonlar arasındaki ilişki ve SARS-CoV2 morbidite ve mortalitesinde patofizyolojik önemi üzerinde durulan "sitokin fırtınasına" karşı faydalı olabilecek D vitamininin anti-inflamatuar rolü sayılmaktadır (Grant ve ark., 2020).

D vitamininin biyolojik aktif formu olan kalsitriolün tümör hücrelerinde büyümeyi durdurduğu ve apopitozu uyardığı, antiinflamatuar ve antianjiogenik etkileriyle de tümör anjiyogenezini inhibe etmesi sonucu invazyon ve metastazı engellediği düşünülmektedir (Trump ve ark., 2010 ve Wolosynska-Read ve ark., 2011).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli bir problemi olan DVE hem erişkin hem çocuk yaş grubu kanser hastalarında oldukça sık saptanmaktadır (Shin ve ark., 2012). Skender ve ark. (2017) kolorektal kanserli erişkin hastalarda DVE'yi %60 sıklıkta saptarken meme kanserli hastalarda bu oran %67 olarak bulunmuştur (Shekarriz ve ark., 2016). Tanyıldız ve ark. (2019) çocukluk çağının sık görülen kanser hastalıklarını içeren çalışmalarında DVE sıklığını %58 olarak saptamışlardır. Ülkemizden yapılmış çocukluk çağı kanserlerine ait bir diğer çalışmada da DVE sıklığı %63 olarak bulunmuştur (Genc ve ark., 2016). Helou ve ark. (2014) ise kanserli çocuklarda DVE oranını %72 olarak tespit etmiştir. D vitamininin kansere karşı koruyucu olduğu ve olumlu prognostik etkilere sahip olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. D vitamini düzeyinin kanser tedavisinde prognozu etkilediğinden ve özellikle erişkinlerde prognostik öneminden sıkça bahsedilmektedir. Prospektif ve retrospektif birçok epidemiyolojik çalışmada 20 ng/ml altındaki D vitamini düzeylerinin prostat, kolon ve meme kanserinde mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (Berwick ve ark., 2005; Garland ve ark., 2006 ve Giovannucci ve ark., 2006). Tanyıldız ve ark. (2019) da D vitamini düzeyinin 20 ng/ml' nin altında olmasının tedavi başarısını olumsuz etkilediğini bildirmiş, lösemi, lenfoma ve solid tümörleri içeren hasta grubunda D vitamininin hastalığın kontrolünde ve kemoterapi yanıtında önemli olduğunu rapor etmiş ve özellikle tanı sırasında düşük D vitamini olanlarda relaps sıklığının artmasının D vitamininin antitümöral etkinliğini bir kez daha ortaya çıkardığını saptamışlardır. D vitamininin bu etkisini kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederek ve hücre farklılaşmasını sağlayarak gerçekleştirdiği öne sürülmektedir (Garland ve ark., 2006 ve Holick ve ark., 2006, s:129-137). Çocuklarda D vitamini düzeyi ve kanser ilişkisi çok çalışılmış olmamakla beraber Hindistan'da yapılan bir çalışmada da 102 çocukluk çağı kanser

hastasında D vitamini düzeyleri düşük saptanmış ve D vitamininin apopitozu artırıcı ve angiogenezi inhibe edici özelliğinden bahsedilerek antitümöral etkinlik gösterdiğinin altı çizilmiştir (Mohan ve ark., 2016). Bu çalışmalarda DVE gelişimini önleyecek önlemler almanın, ihtiyaç duyulduğunda D vitamini takviyesi yapılmasının ve D vitamini için önemli bir kaynak olan UVB ışınına gün içerisinde kontrollü ve uyarılar göz önüne alınarak maruz kalmanın çocukluk yaş grubu kanserlerinde tedavi sürecindeki önemi vurgulanmıştır. (Helou ve ark., 2014; Mohan ve ark., 2016 ve Tanyıldız ve ark., 2019)

1.1.8.4. Astım ve Diğer Alerjik Hastalıklar Üzerine Etkisi

Son yıllarda alerjik hastalıkların sıklığındaki artışa benzer şekilde DVE veya D vitamini yetersizliği de daha yüksek oranlarda tespit edilmektedir. D vitamininin immün sistemin düzenlenmesi üzerine etkileri nedeniyle alerjik hastalıklarda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Dimeloe ve ark., 2010 ve Reinholz ve ark., 2012). Önceki çalışmalarda; astım ve atopik dermatit ile DVE ilişkisi yanı sıra maternal D vitamini alımı ile wheezing arasındaki ilişki de araştırılmıştır (Benson ve ark., 2012 ve Camargo ve ark., 2007). D vitamininin alerji gelişimi üzerine etkisiyle ilgili çeşitli hipotezler vardır. Bunlardan birincisi D vitamininin aşırı kullanımının Th_2 yanıtını baskın hale getirmesi sonucu alerjik hastalıkların arttığı hipotezidir. Maternal (gebelik) ve erken çocukluk döneminde verilen D vitamini desteği bundan sorumlu tutulmuştur. İkinci hipotez ise astım gibi alerjik hastalıklarda görülen artışın DVE'nin sık görülmesi ile ilişkili olduğu, DVE'nin Treg hücreleri etkileyerek buna sebep olduğu görüşü olup bu görüşü savunan çalışmalar da literatürde yer almaktadır (Litonjua, 2009; Shin ve ark., 2013; Wjst, 2009 ve Zosky ve ark., 2014).

Çeşitli nedenlerle D vitamininin enfeksiyonlara karşı immün yanıtta önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (Bikle, 2009 ve Petrarca ve ark., 2016). D vitamininin, akciğer gelişimini ve doğumdan sonra bağışıklık sisteminin işlevini etkilediği düşünülmektedir (Litonjua, 2009 ve Maslova ve ark., 2013). Bir çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda kordon kanı D vitamini yetersizliği veya eksikliğinin artmış solunum yolu hastalıkları riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shin ve ark., 2013). Yine bir diğer çalışmada maternal DVE'nin çocuklarda artmış astım riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Zosky ve ark., 2014). Ancak yapılan başka bir çalışmada maternal D vitamini durumu ile çocuklarda astım arasında net bir ilişki gösterilmemiştir (Magnus ve ark.,2013). Chi ve ark. (2011), kordon kanı D vitamini seviyeleri ile bağışıklık sistemi arasında herhangi bir ilişki bulamamıştır.

Düşük D vitamini düzeylerinin birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar kapasite ve zorlu vital kapasitelerinde azalma dolayısıyla astım riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Liu ve ark., 2019 ve Ozturk ve ark., 2019). Literatürde tartışmalı bulgular olmakla birlikte astımlı çocuklarda D vitamini takviyesinin pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği, astım ataklarını önlediği ve immünglobulin E duyarlılığını azalttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Malliaraki ve ark., 2019 ve Swangtrakul ve ark., 2019).

Astımlı hastalarda hava yolu fonksiyonlarında azalmaya yol açan daha düşük D vitamini düzeyleri gösterilmiştir (Foong ve Zosky, 2013; Uysalol ve ark., 2013 ve Wu ve ark., 2012). D vitamini takviyesi hastalığın şiddetini azaltabilir ve hava yolunun glukokortikoidlere yanıtını artırabilir (Comberiati ve ark., 2013). Bununla birlikte, diğer bazı çalışmalarda D vitamini ile hava yolları fonksiyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır (Bäck ve ark., 2009 ve Thuesen ve ark., 2015). İran'da yapılan başka bir çalışmada, bu vitaminin serum düzeyleri astımlı hastalarda 18,92 ng/mL olup vakaların %63,5'inde DVE varken, kontrol grubunda serum düzeyleri 19,58 ng/mL olup, kontrollerin %53,3'ünde DVE saptanmış ve bu iki grup arasındaki farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Chinellato ve ark., 2011).

Mevcut tartışmalarla ilgili olarak serum D vitamini düzeylerinin astım şiddeti ile ilişkisini incelemek amacıyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında Sharif ve ark. (2020), astımlı ve astımlı olmayanlarda 25(OH)D düzeylerini sırasıyla 25.57 ve 31.40 ng/mL olarak bildirmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Poon ve ark. (2013), da bu sonuçları destekler şekilde DVE'nin şiddetli astım gelişimine yol açtığına, düzeltilmesi durumunda astımın ilerlemesine karşı koruyucu bir rol oynayacağına ve bunun en etkili tedavi yöntemi olabileceğine inandıklarını vurgulamışlardır.

Şiddetli astımı olan çocukların, hastalıklarının ciddiyetinden dolayı fiziksel aktivitelerinin azalması, egzersiz yapılamaması ve güneş ışığına daha az maruz kalmasının neden olduğu düşünülmüştür (Montero-Arias ve ark., 2013). Klinik çalışmalar, vitamin D ve kortikosteroidlerin astım üzerindeki antiinflamatuar etkilerini artırmak için sinerjistik bir etkiye sahip olabileceğini doğrulamıştır (Litonjua, 2013). Vitamin D antiinflamatuar etkileri sayesinde özellikle kortikosteroide dirençli astımı olan hastalarda kortikosteroidlere cevabı artırmaktadır (Zhang ve ark., 2014). Yadav ve Mittal, (2014), D vitamini takviyesi sonrası astım hastalarının steroid ihtiyacının ve acil başvurularının, altı aylık tedaviden sonra da astım şiddet düzeyinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. D vitamini ayrıca bağışıklık hücrelerinin alerjenlere yanıt verme kapasitesini düzenler ve bu sayede atakları önleyebilmektedir (Zhong ve ark., 2014).

Genetik çalışmalar astımı etkileyen moleküler yolakların belirlenmesine katkıda bulunmuştur (Costa ve ark., 2015 ve Hernandez-Pacheco ve ark., 2019). On yıllık genom çapında astım çalışmalarının bir arada değerlendirildiği yakın tarihli bir derlemede, astıma dahil olan 28 ana genin altı çizilmiştir. "TSLP, TNFSF4, CD247, GATA-3, RORA, TLR1, IL6R ve IL2RB" dahil olmak üzere bu genlerin bazıları immün fonksiyon göstermektedir ve astım veya diğer alerjilerle ilişkilidir. (Vicente ve ark., 2017). D vitamini immün cevabın önemli bir modülatörü olduğundan ve VDR haritası astımla ilişkili bir bölgenin yakınında 12. kromozomda yer aldığından,

D vitamini yolundan gelen genlerdeki varyantların astımı ve atopiyi etkileyebildiği ileri sürülmüştür. Vitamin D yolağı genindeki varyantlar (VDR, CYP2R1, CYP24A1, CYP27B1, DBP), özellikle astımda alerjiler dahil olmak üzere immünopatolojilerde vurgulanmaktadır (Makoui ve ark., 2020; Nasiri-Kalmarzi ve ark., 2019 ve Simões ve ark., 2019). Vitamin D bağlayıcı proteinin, monositlerin ve nötrofillerin kemotaktik aktivitesini artırdığı, Th_2 aracılı inflamasyonu kontrol ettiği ve astıma yatkınlığı etkilediği bilinmektedir (Laufs ve ark., 2004 ve Li ve ark., 2011). Çin'li çocukluk çağı hastaları arasında yapılan yakın tarihli bir çalışmada, rs7041 ve rs4588 Gc polimorfizmlerinin daha düşük bronşiyal astım riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2017). Mısır'lı çocuk ve ergenlerde yapılan bir başka çalışma, rs4588 CA ve AA genotiplerinin astıma karşı koruyucu olduğunu, rs7041 GG genotipinin ise hastalar arasında anlamlı olarak daha sık görüldüğünü göstermiştir (Fawzy ve ark., 2019).

D vitamininin astım ataklarını değişik mekanizmalarla engelleyebildiği öne sürülmektedir. Bu etkisini β-defensin, katelisidin gibi antimikrobiyal peptidlerin sentezini artırarak, ayrıca solunum epitelinde virüsün uyardığı kemokin ve interferon-β salınımını azaltarak hem immün kontrol ile hem de antimikrobiyal etkiyle yapmaktadır (Vassallo ve Camargo, 2010). Sonuç olarak özellikle şiddetli astımda serum vitamin D düzeylerinin rutin olarak kontrol edilmesi ve eksikliği tespit edilirse, astım semptomlarının şiddetinin ve ilaç ihtiyacının azaltılması için uygun tedavinin sağlanması önerilmektedir (Rance,2014 ve Sharif ve ark., 2020).

Eksiklik durumunda, normal düzeye ulaşılıncaya kadar en az altı hafta yaşa uygun dozlarda D vitamini tedavisi ve ardından güneşe maruz kalma yetersiz olduğu sürece takviye yapılması önerilmektedir. Astım gelişimini önlemek amacıyla verilen daha yüksek dozların ek bir yararının olmadığı saptanmıştır. Ciddi akut solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir (Feketea ve ark., 2020).

D vitamininin erken yaşta hışıltılı solunumu tetikleyen enfeksiyonlara yatkınlıkta rolü olduğu öne sürülmüştür (Searing ve Leung, 2010). D vitamininin solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı ve bunun sonucunda atakların engellenmesine ve kontrolüne fayda sağladığı düşünülmektedir (Vassallo ve Camargo, 2010). DVE çocuklarda hışıltılı solunuma neden olabilecek bir risk faktörü olabileceğinden serum 25(OH)D vitamin düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir (Feketea ve ark., 2020). Eroğlu ve ark. (2019), 25(OH)D düzeylerinin hışıltılı çocuklarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ancak hastaneye yatış, oksijen veya steroid tedavisi ile ilişkisi olmadığını göstermişlerdir. Dogru ve Seren (2017), sağlıklı kontrol grubuna göre hışıltılı çocuklarda ortalama D vitamini düzeyini anlamlı derecede daha düşük gözlemiş ve bu düzeyin, hırıltılı solunum süresi, hırıltılı solunum epizotlarının sayısı ve sistemik glukokortikoid ihtiyacı ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Bu sonuçların aksine, Pecanha ve ark. (2019), hışıltılı çocuklarda hastaneye yatışlar, acil servis ziyaretleri ve oral kortikosteroid kullanımına göre değerlendirildiğinde D vitamini konsantrasyonu ile alevlenmeler arasında hiçbir ilişki olmadığını, sadece bir yaşından önce başlayan hışıltılı solunum ile ilişkili olduğunu gözlemlediklerini belirtmiştir.

Hamilelik döneminde D vitamini düzeyi düşük olan annelerin çocuklarında atopik dermatit gözlenme olasılığının artması, D vitamini düşük çocuklarda ilk beş yılda geçici hışıltı ve atopik dermatite daha sık rastlanması DVE'nin önemine dikkat çekmektedir (Devereux ve ark., 2007). Birçok klinik çalışmada, D vitamini kullanımı sonucunda egzamalı hastaların döküntülerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (Samochocki ve ark., 2013). Ancak son zamanlarda vitamin D desteğinin egzema şiddetine bir etkisi olmadığını gösteren araştırmalar da yayınlanmıştır (Bath-Hextall ve ark., 2012 ve Lee ve ark., 2013). Peroni ve ark. (2011), ağır atopik dermatitli çocukların D vitamini düzeyini, orta ve hafif olanlara göre düşük saptamışlardır. Benzer şekilde Sharma ve ark. (2017), atopik dermatitli bireylerin D vitamini düzeyini düşük saptamışlar ve D vitamini düzeyi düştükçe atopik dermatit şiddetinin arttığını bildirmişlerdir.

D vitamininin besin alerjisi ile ilişkisi araştırılmakta olup çelişkili veriler vardır. Bazı çalışmalar güneş ışığına daha az maruz kalma ile gıda alerjisini ilişkilendirirken öte yandan, bazı araştırmalar, daha yüksek D vitamini seviyelerinin, alerjik duyarlılaşma ve gıda alerjisi olasılığını artırabileceğini ileri sürmektedir (Rosendahl ve ark., 2019). Bu nedenle, özellikle gıda alerjisinin önlenmesine yönelik olarak, D vitamini takviyesi konusunda iyi planlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. DVE, yaşamın belirli bir döneminde, anormal bağırsak mikrobiyal florasının kolonizasyona yatkınlığını artırarak bağırsak geçirgenliğinin artmasına katkıda bulunabilir ve bağışıklık sisteminin besin alerjenlerine uygunsuz ve aşırı maruz kalmasına yol açabilir. Ayrıca bağırsak seviyesinde normal epitel bariyerini bozan ve enfeksiyonlara yatkınlığı artıran bir dengesizliğe neden olabilir (Vassallo, 2010).

Rosendahl ve ark. nın (2019), 975 infanttan oluşan iki gruba ikinci haftadan itibaren 10 µg (400 IU) ve 30 µg (1200 IU) günlük D vitamini takviyesi yaptıkları randomize, kontrollü bir çalışmada; on iki aylıkken besin ve aeroalerjen immünglobulin E antikorlarını ölçerek alerjik hastalıkların oluşumu ve hışıltılı solunum gelişimini değerlendirmişler ve gruplar arasında inek sütü allerjisi dışında fark bulmadıklarını belirtmişlerdir. 30 µg D vitamini verilen grupta 10 µg verilen gruba göre inek sütü alerjisinin daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Kord kanı D vitamini düzeyi 40 ng/mL'den yüksek olanlarda besin alerjisi riskinin 30-40 ng/mL arasında olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

1.1.8.5. Obezite ve Diyabetle İlişkisi

DVE ile metabolik sendromun neredeyse tüm yönleri, yani tip 2 DM, bozulmuş açlık glukozu, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve insülin direnci arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, çeşitli araştırmalar yağ dokusu

biyolojisinde D vitamininin rolü üzerine odaklanmıştır (Bellia ve ark., 2013 ve Edita ve ark., 2014). Yağ hücreleri VDR bulundurdukları için aktif D vitamini için hedef dokular arasındadır. Aktif D vitamini, mezenkimal hücrelerden osteoblastik hücrelere doğru farklılaşmayı sağlarken, adipogenezisin azalmasına yol açmaktadır. Adipogenezis üzerine D vitamininin etkisinin bazı mediyatörler aracılığıyla olduğu ileri sürülse de in vivo olarak DVE'nin vücut oranları üzerine olan etkisinin sonuçlarını daha iyi açıklamak için yeni çalışmalar gerekmektedir (Ozkan, 2010).

Alemzadeh ve ark. (2008) tarafından obez çocuk ve adölesanlarda DVE ile adipozite, insülin duyarlılığı, etnisite ve mevsimler arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; VKİ, DVE/ D vitamini yetersizliği olan vakalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve serum 25(OH)D düzeyinin insülin duyarlılığı ile pozitif, glikozile hemoglobin düzeyi ile de negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Obezitede artan yağ dokusunun D vitamini deposu olarak görev yapmasından dolayı DVE'nin gelişebileceği bildirilmektedir. Diğer yandan, güneş altında geçirilen sürenin azlığından kaynaklanan düşük D vitamini düzeyinin aktivitenin azalmasından dolayı indirekt olarak obeziteye eşlik edebileceği bildirilmiştir. Obezlerde fazla miktarda bulunan yağ dokusu vitamin D sekestrasyonu için daha geniş bir havuz oluşturur. Bu durum obezlerde serum 25(OH)D düzeyinin normal ağırlıklı olanlara göre daha düşük saptanmasına yol açar. Öte yandan, D vitamini düzeyinin düşüklüğü hipotonisiteye neden olabilmekte ve buna bağlı aktif yaşamda azalma da obeziteye katkıda bulunan faktörler arasında sayılmaktadır (Holick, 2007).

DVE'de yağ dokusunda DVR sayısının artarak yağ hücrelerinde artışa yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (Yao ve ark., 2015). Ayrıca DVE'de artan PTH'nin yağ hücrelerine Ca girişini sağlayarak yağlanmayı artırdığı da bildirilmiştir (Koszowska ve ark., 2014). Çin'de yapılan bir metaanalizde; obez çocuklarda DVE'nin kontrol grubundan daha sık olduğu bildirilmiştir (Yao ve ark., 2015). Buyukinan ve ark. (2012) tarafından 106 obez adölesanda; DVE sıklığı %62,2, D vitamini yetersizliği sıklığı ise %34 olarak saptanmıştır. Smotkin-Tangorra ve ark.

(2007), 217 obez çocuğun %55,2'sinde DVE görüldüğünü saptamıştır. Demiral ve ark. (2016), obez hastalarda DVE/yetersizliği oranının %87 gibi oldukça yüksek olduğunu bildirmiştir.

DVE önemli ölçüde yaygın hale geldiğinden, fark edilmeyen DVE ile tip 1 diyabet ve komorbiditelerinin artan insidansı arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmektedir. Gebelikte veya erken çocuklukta azalmış D vitamini düzeyinin diyabet riski ile ilişkili olabileceğine dair epidemiyolojik kanıtlar da vardır (Borkar ve ark., 2010). Pankreas beta hücrelerinde D vitamini ile 1-alfa hidroksilaz enziminin reseptör genleri mevcuttur (Olmez ve ark., 2006). Ayrıca 25(OH)D'nin pankreas beta hücrelerinde otoimmüniteye neden olarak harabiyet yaratan CD4, CD8 lenfosit proliferasyonunu önlediği, bu nedenle DVE olan hastalarda Tip 1 diyabetin daha sık görülebileceği rapor edilmiştir (Bolluk ve Akbulut, 2013 ve Griz ve ark., 2014). $1,25(OH)_2D_3$'ün pankreas beta hücre fonksiyonunu iyileştirdiği, zararlı immün hasarlardan koruduğu ve insülin hedef hücrelerinde (karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku) insülin duyarlılığını artırdığı izlenmiştir (Takiishi ve ark., 2010). Tip 1 diyabetli hastalarda DVE/yetersizliği prevalansı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Önceki çalışmalarda bu oran; Katar'da %90,6, Kuzeydoğu Amerika'da %85, Kore'de %95, Kocaeli'de %38, Ankara'da %71 oranında bildirilmiştir (Bener ve ark., 2009; Jung ve ark., 2014; Mutlu ve ark., 2011; Onder ve ark., 2013 ve Svoren ve ark., 2009). Yüksek doz D vitamininin diyabetlilerde metabolik kontrol üzerine olumlu etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar vardır (Aljabri ve ark., 2010). Yaşamın erken döneminde D vitamini desteği verilen çocuklarda Tip 1 diyabet gelişme riskinde %33 azalma olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark., 2015). Diğer yandan, D vitamini düzeyleri ile metabolik kontrol/insülin ihtiyacı arasında ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da bulunmaktadır (Bikle, 2009).

Düşük D vitamini düzeyi insülin duyarlılığı, pankreas hücre fonksiyonunda azalmaya bağlı insülin sentezi ile sekresyonunda azalma ve insülin direnci ile ilişkilidir. DVE, bozulmuş glukoz toleransının ilerlemesini destekleyebilir, renin

anjiyotensin sistem bileşenlerinin ekspresyonunu artırabilir ve pankreas genlerinin transkripsiyonel işlevine zarar verebilir (Cheng ve ark., 2013). D vitamini, sitokin regülasyonu yoluyla β hücrelerini koruyabilir, kalsiyum bağlayıcı proteinin pankreas β hücreleri üzerindeki işlevini düzenleyerek depolarizasyonu teşvik edebilir ve kalsiyum iyonlarının konsantrasyonunu ve hücre membranından kalsiyum akışını düzenleyebilir (Wolden-Kirk ve ark., 2011). D vitamininin ayrıca preadipositlerin farklılaşmasını baskılayarak ve adipogenezi inhibe ederek insülin direncini azalttığı bilinmektedir (Lee ve ark., 2005). Carakushansky ve ark. (2020), D vitamini yetersizliğinin, Florida'daki tip 1 diyabetli çocuklar arasında oldukça yaygın olduğunu ve D vitamini durumu ile etnik köken, vücut kitle indeksi ve mevsimsel değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Finlandiya'da yapılan bir diğer çalışmada, 10 366 yenidoğana yüksek doz D vitamini desteği verilmesi ile Tip 1 DM sıklığının azalması arasında kuvvetli bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (Hypponen ve ark., 2001).

1.1.8.6. Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkisi

D vitamininin, VDR aracılığıyla makrofajlar, dendritik hücreler, B ve T lenfositler dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerini inhibe ettiği bilinmektedir (Liu ve ark., 2018). Bu etkileri aracılığıyla ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve tromboz gibi çeşitli inflamatuar aracılı süreçlerin inhibisyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (El-Fakhri ve ark., 2014).

İn vitro çalışmalar D vitamininin farklı mekanizmalarla endotel hücre proliferasyonunu ve hipertrofisini kontrol ettiğini desteklemektedir (Cardus ve ark., 2009 ve Yamamoto ve ark., 2002). Vasküler endotelyal büyüme faktörü salınımını azaltmanın yanı sıra endotelyal hücre kaynaklı vasküler vazodilatasyona neden olmaktadır (Borges ve ark., 2002 ve Cardus ve ark., 2009). D vitamini düzeyleri ve

hipertansiyon arasındaki ilişkinin kalsitriolün renin-anjiyotensin sisteminin negatif bir düzenleyicisi olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem normotansif hem de hipertansif bireylerde $1,25(OH)_2D_3$ serum seviyelerinin plazma renin aktivitesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu durum renin regülasyonu aracılığıyla hipertansiyonda D vitamininin potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Wang ve ark., 2016).

D vitamini, bir geri bildirim mekanizması yoluyla PTH üretimini engeller. Kronik DVE, bağırsaktan kalsiyum emilimini ve kemikten kalsiyum mobilizasyonunu azaltarak PTH'ın aşırı üretimine yol açar. PTH sol ventrikül hipertrofisine, valvüler kalsifikasyona, miyokardiyal kalsifikasyona, kardiyak aritmiye ve arteriyel hipertansiyona neden olabilir (Anderson ve ark., 2011 ve Van Ballegooijen ve ark., 2013). UV ışığına maruz kalma ve dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonlarının daha düşük olduğu kış aylarında kan basıncının daha yüksek, yaz döneminde ise daha düşük değerlerde seyretmesi ile kan basıncında mevsimsel bir değişiklik olduğu fark edilmiştir (Rostand, 1997).

Pediatrik popülasyonun çoğunda, aterosklerotik vasküler değişiklikler hafif olup en aza indirilebilir veya sağlıklı bir yaşam tarzı ile önlenebilir. Ancak bazı çocuklarda dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve obezite gibi tanımlanabilir kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı nedeniyle süreç hızlanır. Tüm bu durumlar, kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM gelişimine yatkınlık oluşturan bir insülin direnci durumu olan metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilir (Valerio ve ark., 2018).

DVE olan kişilerde kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinde artış olduğunu destekleyen çalışmalar bulunmaktadır (Savastio ve ark., 2020). Pediyatrik hastalarda bu risklerin araştırılması, D vitamini takviyesinin olası faydalarını saptamak için gereklidir (Savastio ve ark., 2020). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, aşırı

kilolu ve obez çocuklarda DVE ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (Censani ve ark., 2018 ve Colak ve ark., 2020). DVE olan obez çocuklarda D vitamini düzeyi yeterli olan çocuklara kıyasla daha yüksek dislipidemi prevalansı olduğunu saptayan çalışmalar bulunmaktadır (Iqbal ve ark., 2017 ve Lee ve ark., 2016). Bu görüşü destekler nitelikte, Censani ve ark. (2018), DVE olan (<20 ng/mL) fazla kilolu ve obez çocukların total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerini D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin üzerinde olanlara göre daha yüksek bulmuştur.

Colak ve ark. (2020), DVE ile dislipidemi veya anormal glukoz homeostazı arasında bir ilişki saptamış ve serum 25(OH)D düzeylerinin 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ve karotis intima-media kalınlığı ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, Kao ve ark. (2015), daha düşük serum 25(OH)D düzeylerinin daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basınçları ile ilişkili olduğunu saptamıştır.

Sauder ve ark. (2019), kord kanında 25(OH)D düzeyini ölçtükleri 715 çocuğu 4-6 yıl süre ile izlemiş ve kordon kanındaki daha yüksek D vitamini seviyelerinin, çocukluktaki 25(OH)D düzeyleri ve ırk/etnik kökene bakılmaksızın, 4-6 yaşlarında daha düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Dolayısıyla, düşük D vitamini durumu çocukluk çağında da hipertansiyon için bir risk faktörü olarak görünmektedir. Yaşamın erken dönemindeki DVE'nin fetal gelişimi değiştirmesi, arteriyel yapıyı ve metabolik süreçleri etkilemesi olasıdır (Sauder ve ark., 2019).

Bazı randomize kontrollü çalışmalar, lipid parametreleri, inflamasyon belirteçleri, kan basıncı ve arteriyel sertlik gibi kardiyovasküler risk belirteçlerinin D vitamini takviyesinden etkilenmediğini göstermiştir (Savastio ve ark., 2020). Açık tenli ve koyu tenli genç sağlıklı İsveçli çocuklarda farklı dozlarda D vitamini takviyesinin kardiyometabolik risk belirteçleri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; 5-7 yaş aralığındaki sağlıklı çocuklarda D vitamini desteğinin D

vitamini düzeylerindeki önemli artışa rağmen serum lipidleri, kan basıncı veya CRP üzerinde etkisinin olmadığı belirlenmiştir (Öhlund ve ark., 2020). Ferira ve ark. (2016), başlangıçta D vitamini seviyeleri ile glikoz, insülin ve insülin direnci arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmekle beraber D vitamini takviyesinden sonra gruplar arasında bu metabolik parametrelerde önemli bir fark bulmadıklarını bildirmiştir. Son beş yılda sadece bir çalışma, D vitamini takviyesinin çocuklarda ve ergenlerde kardiyometabolik sağlık üzerine önemli bir yararlı etkisi olduğunu göstermiştir. Danimarka'da 8-11 yaş arası sağlıklı çocuklarda yapılan bu çalışmada yüksek D vitamini düzeyleri, daha düşük diyastolik kan basıncı, daha düşük total kolesterol ve LDL kolesterol ile ilişkilendirilmiştir (Peterson ve ark., 2015). Genel olarak, randomize kontrollü çalışmaların sonuçları, çocuklarda ve ergenlerde kardiyovasküler riski azaltmak için D vitamini desteğini desteklememektedir (Savastio ve ark., 2020).

1.1.8.7. Psikiyatrik Hastalıklar ile İlişkisi

D vitamininin, insan sinir sisteminde önemli bir rol oynadığı ve depresyon (Ganji ve ark., 2010), epilepsi (Pendo ve DeGiorgio, 2016) şizofreni (McGrath ve aerk., 2010), Alzheimer (Oudshoorn ve ark., 2008), Parkinson hastalığı (Knekt ve ark., 2010) ve multipl sklerozun önlenmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Garcion ve ark., 2002). D vitamini nörotransmitterlerin sentezi ile ilgili nörotrofik faktörlerin ve enzimlerin sentezine ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz sentezinin inhibisyonuna katılır; ayrıca sinirlerin beslenmesinde ve glutatyon seviyelerinin artmasında rol oynar. Bu nedenle, beyin detoksifikasyon yolağında geniş role sahiptir (Garcion ve ark., 2002). D vitamini plasenta ve beyindeki östrojen seviyelerini artırır (Yague ve ark., 2009). Ek olarak, in vivo, in vitro ve hayvan modeli verilerinin kombinasyonu, D vitamininin nöronal hücre proliferasyonu, farklılaşması, nöroproteksiyonu, nörotransmitter iletimi ve nöroplastisitede önemli rolü olduğunu göstermektedir (Cannell, 2017).

Otizm spektrum bozukluğunun (OSB) etiyolojisi belirsizliğini korumakla birlikte genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. İkiz çalışmalarından elde edilen bulgular, doğum öncesi çevrenin otizm insidansını etkileyebileceğini göstermektedir (Song ve ark., 2020). Godar ve Merrill (2017), D vitamini düşüklüğünün doğum öncesi ortamı değiştirerek OSB gelişimine yol açabileceğini öne sürmüşlerdir. Song ve ark. (2020), yayınladıkları metaanalizde düşük serum D vitamini seviyelerinin hem fetal yaşamda hem de çocukluk döneminde OSB için bir risk faktörü olduğunu desteklemişlerdir.

D vitamininin plasenta ve beyindeki östrojen seviyelerini artırması erkeklerin kadınlardan dört ile beş kat daha yüksek otizm riskine sahip olmasını açıklayabilmektedir (McCarthy, 2008). Özellikle, OSB'li hastalar, beyindeki orta frontal girusta östrojen reseptörü ve östrojen reseptör koaktivatörlerinin anormal regülasyonunu sergiler (Yague ve ark., 2009).

OSB olan çocuklarda serum D vitamini düzeyleri sağlıklı çocuklardan anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (Song ve ark., 2020). Saad ve ark. (2016), OSB'li 122 çocuktan %57'sinde D vitamini yetersizliği ve %30'unda DVE olduğunu tespit etmiştir. Çocukların %80'i D vitamini ile tedavi edilmiş ve bunun da dramatik bir iyileşme sağladığı görülmüştür. Ayrıca gebelik sırasında DVE'nin doğumdan sonra otizm ile ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. Stubbs ve ark. nın (2016) otizmli çocukların anneleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada; annelere gebelikte, bebeklere de yenidoğan döneminde D vitamini desteği verilmiş, otizmin 19 vakadan 1'inde (%5) geliştiği gösterilmiş; ortaya çıkma oranı, teorik olarak bildirilen %20 oranından açıkça daha düşük bulunmuştur (Ozonoff ve ark., 2011). Sonuçta D vitamini desteğinin otizmli çocuklar için kesinlikle zararsız olduğu ve belirli bir iyileştirici etkisinin olabileceği sonucuna varılmıştır (Song ve ark., 2020).

Düşük serum D vitamini düzeyleri, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların başlangıcı ile ilişkili olabilir (Terock ve ark., 2020). D vitamininin, büyüme faktörlerinin sinir ve glial hücre dizilerinin sentezini etkileyerek, sinir sistemi hücrelerinin olgunlaşma ve farklılaşma süreçlerinde yer aldığı bulunmuştur. Aynı zamanda nörotransmiterler olan asetilkolin, dopamin ve γ-aminobütirik asit sentezini de kontrol ettiği bilinmektedir (Moretti ve ark., 2018). Imai ve ark. (2015), düşük D vitamini düzeyine sahip kişilerde depresyon belirtilerinin daha sıklıkla ortaya çıktığını göstermişler ve DVE'ye bağlı olarak, hipokampusta anatomik değişikliklerin gözlemlendiğini, nöronlarda serotonin düzeyleri ve kalsiyum düzeylerinin azaldığını, bunun da depresyon gelişimine katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Sonbahar-kış döneminde D vitamininin deri sentezinin yetersiz olması yazın kaybolan depresif durumların ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olmasına yol açmaktadır (Parker ve ark., 2017).

Adölesanların dahil edildiği çalışmalarda 25(OH)D düzeyi ile emosyonel problemler ve depresif semptomlar arasında ters ilişki olduğu bildirilmiştir (Husmann ve ark., 2017; Schäfer ve ark., 2016 ve Tolppanen ve ark., 2012). Libuda ve ark. (2020), tedavi edilmemiş D vitamini eksikliğinin çocuk ve adölesanlardaki depresif belirtiler üzerindeki etkisine ilişkin yaptıkları ilk randomize kontrollü çalışmada hem DVE olan (serum 25(OH)D <12 ng/mL) hem de başlangıçta en azından hafif depresyonu bulunan çocukları çalışmaya dahil etmişlerdir. DVE olan depresif çocuk ve ergen psikiyatrik hastalarda D vitamini desteğinin, kendi kendine bildirilen depresif belirtilerde azalmaya neden olmasa da ebeveynler tarafından bildirilen depresif belirtilerde önemli bir azalmaya yol açtığı saptanmıştır. D vitamini desteğinin antidepresan etkilerinin özellikle depresyonun daha şiddetli evrelerinde belirgin olabileceği belirtilmiştir (Libuda ve ark., 2020). D vitamini düzeylerinin analizinin psikiyatri kliniklerinde rutin tanıya entegre edilip edilmeyeceği kararını vermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Libuda ve ark., 2020).

Sonuç olarak, D vitamini desteğinin potansiyel antidepresan etkilerine ilişkin sonuçlar çelişkili olmaya devam etmektedir. Libuda ve ark. (2020), çalışmalarının kısıtlılık nedenlerinden birisi olarak D vitamini tedavi süresinin 4 hafta olmasını öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla, 4 haftadan uzun çalışma süresi, D vitamini takviyesinin potansiyel uzun vadeli antidepresan etkilerinin saptanmasına olanak tanıyacaktır. Hastaların yaklaşık %50'sinin DVE olduğu düşünüldüğünde, çocuk ve ergen psikiyatri hastalarında rutin tarama yapılmasının gerekliliği tartışılmalıdır (Libuda ve ark., 2020).

Depresyon üzerinde olumlu etkilere neden olacak gerekli 25(OH)D konsantrasyonları için kesin bir sınır değer gerçekleştirilen kohort çalışmaları ile ortaya konmamıştır (Anglin ve ark., 2013). Mendelian randomize çalışmaları, 25(OH)D konsantrasyonları ile depresyon arasında nedensel bir ilişki olduğunu göstermemiştir (Libuda ve ark., 2019 ve Michaelsson ve ark., 2018). Högberg ve ark. (2012), depresyonu olan adölesanlarda D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu ve D vitamini tedavisi sonrası DVE'nin ve depresyon belirtilerinin iyileştiğini göstermiştir. Kotb ve ark. (2019), DVE ile depresyon gelişimi arasında negatif bir korelasyon saptarken, Ikonen ve ark. (2019), D vitamini ile psikoz, şizofreni ve psikozsuz depresyon arasında herhangi bir ilişki bildirmemişlerdir.

1.1.8.8. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

D vitamini ve metabolitlerinin sinir sistemi işlevlerinde pleomorfik rollere sahip olduğu özellikle hayvan çalışmalarında bildirilmiştir. İn vitro, ex vivo ve hayvan modeli çalışma verilerinin birleştirilmesi ile sinir hücrelerinin çoğalma, farklılaşma, nörotropizm, nöroproteksiyon, nörotransmisyon ve nöroplastisitesinde D vitamininin önemli rolü olduğuna dair kanıtlar elde edilmektedir (DeLuca ve ak., 2013).

Beyin omurilik sıvısında D vitamini metabolitlerinin saptanmasıyla birlikte son yıllarda bu hormonun sinir sistemi üzerindeki etkileri incelenmeye başlanmıştır (Bardak ve ark., 2018). Fetal ve yetişkin beyin dokusunda 1-α-hidroksilaz enzimi ve VDR bulunmaktadır. Serum D vitamininin düşüklüğünü bilişsel fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendiren çalışmalar bulunmakla birlikte henüz kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. (Natalie ve Thomas, 2017). D vitamininin immün sistem, oksidatif stres, nörotrofik faktörler ve kalsiyum dengesinde rolünün olması bu vitaminin nörodejeneratif hastalıklarda görülen nöron hasarları ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur (Gezen ve ark., 2014).

Prenatal veya çocukluk çağı D vitamini düzeylerinin çocuklarda nörodavranışsal sonuçları etkileyip etkilemediğine dair kanıtlar sınırlı olup daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliği bilinmektedir. D vitamininin çocuklarda beyin gelişimi için yararlı olup olmadığını saptamak ve D vitamini takviyesinin optimal dozajı ve zamanlamasını belirlemek için ileri randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Mutua ve ark., 2020). Gebelikte yüksek D vitamini düzeylerinin çocuklarda bilişsel gelişim üzerine olumlu etkilerinin olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra ilşikisiz olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. ABD'de 3896 anne-çocuk çiftinin katıldığı geniş bir çalışmada yüksek D vitamini düzeylerinin 7 yaşındaki çocuklarda yüksek intelligence quotient (IQ) puanı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Keim ve ark., 2014). İspanya'da yapılan benzer bir çalışmada da 11-23 aylık çocuklarda 30 ng/mL'den yüksek D vitamini düzeyi olanların bilişsel puanlarının 20 ng/mL'den düşük olanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Morales ve ark., 2012). Adölesan yaş grubunun dahil edildiği çalışmalarda ise D vitamini düzeyi ile bilişsel gelişim arasında ilişkinin saptanmadığı bildirilmiştir (Rahman ve ark., 2018 ve Schmidt ve ark., 2019). Morales ve ark. (2012) bilişsel gelişimin yanı sıra motor gelişimi de değerlendirdikleri çalışmalarında; yüksek D vitamini düzeyi olanların düşük olanlara göre motor gelişimlerinin daha iyi olduğunu tespit etmiştir. Ancak ABD, Çin, Yunanistan ve Avusturya'dan bildirilen çalışmalarda gebelikteki D vitamini düzeyleri ile 6 ay-4 yaş arasındaki çocukların motor gelişimleri arasında herhangi bir ilişkinin saptanmadığı

bildirilmiştir (Daraki ve ark., 2018; Gould ve ark., 2017; Keim ve ark., 2014 ve Wang ve ark., 2018). Üç ile altı ay arasındaki 55 çocuktan oluşan ve D vitamini takviyelerinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada; daha düşük D vitamini takviyesi (400 IU) verilen infantların, daha yüksek D vitamini takviyesi (800 veya 1200 IU) verilenlere kıyasla kaba motor beceri gelişiminin daha iyi olduğu bildirilmiş ve daha yüksek D vitamini dozlarının motor gelişim üzerinde olumsuz etkisinin olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde maternal D vitamini düzeyi yüksekliği ile dil gelişimi arasında olumlu ilişki olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi ilişkisiz olduğunu saptayan çalışmalar da mevcuttur (Gould ve ark., 2017; Laird ve ark., 2017 ve Veena ve ark., 2017).

DVE'nin uzun dönemde geri dönüşsüz öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olduğu bildirilmiş, in vitro olarak D vitamininin antioksidan ve detoksifikasyon mekanizmalarını artırarak ve nöronal Ca dengesini düzenleyerek nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Özkan ve Döneray, 2011). Yüksek D vitamini seviyesinin multipl skleroz ve Parkinson hastalığına karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür (Evatt ve ark., 2008; Goldberg ve ark., 1986; Knekt ve ark., 2010 ve Munger ve ark., 2006).

Migren hastalarında D vitamini yetersizliği daha sık ve D vitamini düşük olan hastalarda aylık ağrı sayısı daha yüksek bulunmuştur (Song ve ark., 2018). Yapılan çalışmalar D vitamini kullanımının migren ataklarının sayısını azalttığını göstermekle birlikte, migren ve baş ağrısı tedavisi için gerekli dozun belirlenmesi amacıyla ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (Cayir ve ark., 2014 ve Virtanen ve ark., 2017).

1.1.9. D Vitamini ve Göz

1.1.9.1. Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT)

Retina ön beyinin uzantısı olan optik vezikülün iç ve dış katmanlarından farklılaşan, nöroektodermal kökenli bir dokudur. Fotoreseptör özelliği ile optik enerjiyi algılayan ve elektriksel sinyallere dönüştürerek optik sinir yoluyla beyne ileten retina, optik sinir başından ora serrataya kadar uzanır. Retina nörosensöriyel tabaka ve retina pigment epitelinden oluşur (Cohen ve ark., 1999).

Retinanın en iç tabakasını oluşturan RSLT yaklaşık 1,2 milyon gangliyon hücresinin aksonlarından meydana gelir ve gangliyon hücre aksonları kanalı ile fotoreseptörlerden gelen görsel sinyalleri beyine iletir. RSLT dağılımı incelendiğinde maküladan çıkan liflerin optik sinire direkt olarak uzanarak papillomaküler demeti oluşturduğu görülür. Retinanın süperior ve inferior yarısındaki lifler ise horizontal orta hattı geçmemekte ve birbirlerinden ayrı durmaktadır. Nasal retinadan çıkan lifler optik sinire düz olarak uzanmaktadır. Arkuat lifler olarak da adlandırılan makülanın temporalindeki lifler ise papillomaküler demet etrafından optik diske ulaşmaktadır (Weinreb ve ark., 1995).

Peripapiller bölgede RSLT kalınlığı "çift hörgüç" yapısı gösterir. Hörgüçleri kalın alt ve üst kadranlar, aradaki çukurlukları ise ince nasal ve temporal kadranlar oluşturmaktadır. RSLT kalınlığının, optik diskten uzaklaştıkça inceldiği, üst ve alt bölgelerde en kalın, temporal ve nasal bölgelerde ise daha ince olduğu, foveada ise ganglion hücreleri, RSLT ve iç pleksiform tabakanın bulunmadığı gösterilmiştir (Weinreb ve ark., 1995).

Normal popülasyonda ortalama RSLT kalınlığının 90-113 mikron aralığında olduğu bildirilmektedir. Yaş, aksiyel uzunluk ve optik disk çapı RSLT kalınlığını etkileyen en önemli parametrelerdendir. Her 10 yıllık yaşlanma sonucu RSLT'de

ortalama 1-2 mikron incelme olmaktadır (Grewal ve Tanna, 2013 ve Mwanza ve Budenz, 2016).

1.1.9.2.Optik Koherens Tomografi (OKT)

Son yıllarda yapılan araştırmalar sayesinde retina, uvea ve glokom patolojilerinde arka segmentte oluşabilecek hasarın erken dönemlerde saptanmasını sağlayabilecek görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlardan birisi optik sinirin temassız, girişimsel bir işlem olmadan yüksek çözünürlükte tomografik kesit görüntülerinin elde edildiği OKT'dir (Huangve ark., 1991).

OKT, biyolojik doku katmanlarından geri yansıyan ~800 nm dalga boyundaki kızılötesi ışığın şiddetini ve yansıma gecikme zamanını kullanarak kesit görüntüsü alınmasını sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (Huangve ark., 1991). B-scan ultasonografiye benzer bir şekilde herhangi bir radyasyona maruz bırakmayan yüksek aksiyel çözünürlüklü (8-15 μm), iki ya da üç boyutlu görüntü sağlamaktadır (Mwanza ve Budenz, 2016). Optik disk ve maküla gibi anatomik bölgelerin görüntülenmesine imkân tanıdığı gibi; RSLT, retina katları ve retina pigment epiteli gibi intraretinal yapıların incelenmesini de sağlamaktadır. Ayrıca son yıllarda spektral domain OKT teknolojisinin (SD-OKT) geliştirilmesiyle OKT'nin görüntü kalitesi ve görüntü alma hızı daha yüksek düzeylere getirilmiştir (Grewal ve Tanna, 2013). Elde edilen görüntüler aksiyel olarak 10 mikronun altında (3-6 μm) çözünürlük sağlarken transvers kesitlerde 20 mikronun altında çözünürlük sağlanmaktadır. Bu çözünürlüğün diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyi olduğu gözlenmektedir (Grewal ve Tanna, 2013).

OKT ile RSLT ölçümünde süperior, inferior, nasal ve temporal kadranlar ayrı ayrı ve grafiksel olarak numerik formatta sunulur. Ölçüm esnasında tarama çemberinin santralizasyonu, RSLT kalınlığının doğru ölçülmesi için oldukça

önemlidir. RSLT kalınlığı tarama çemberinin optik disk kenarına olan uzaklığıyla ters orantılıdır. OKT'nin RSLT analiz çıktısında bulunan değerler, sağlıklı popülasyondaki kalınlık varyasyonunu içeren normatif veritabanıyla kıyaslanır ve hastanın yaşına göre normalden ne kadar sapma gösterdiğini renk kodlu grafikler aracılığıyla sunar (Grewal ve Tanna, 2013 ve Mwanza ve Budenz, 2016).

1.1.9.3. D Vitamini ve Göz Üzerindeki Etkileri

D vitamini; proliferasyon, hücre farklılaşması ve genler üzerine düzenleyici etkiler oluşturan bir hormon gibi işlev görmektedir (Holick, 2007 ve Pittas ve ark., 2007). Aynı zamanda immünmodülatör etkileri olduğu saptanan D vitamininin retina pigment epiteli ile koroid arasındaki bölgede bulunan inflamatuar zinciri baskıladığı gösterilmiştir. Hücre kültürlerinde anjiyogenezi de baskıladığı gösterilmiş olan aktif D vitamini kalsitriolün yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda retinal neovaskülarizasyon üzerinde güçlü bir inhibitör olarak görev aldığı ve gen ekspresyonu üzerine olan etkileriyle intraoküler basıncı modüle ettiği gösterilmiştir (Nebbioso ve ark., 2015). Böylece glokom ve diyabetik retinopati tedavisinde D vitamini kullanılması gündeme gelmiştir. D vitamininin rolünün vasküler onarımı artırmak, endotel disfonksiyonunu tersine çevirmek, inflamasyonu ve/veya oksidatif stresi azaltarak vasküler hücrelere geniş bir koruma sağlamak olduğu ileri sürülmüştür.

Nöroprotektif ve nöromodulatör etkisinin de olduğu gösterilen D vitamininin göz dahil santral sinir sisteminin birçok yerinde reseptörü olduğu gösterilmiştir (Feart ve ark., 2017). D vitamininin bu nörofizyolojik rolü esas alınarak yapılmış bir çalışmada; 65 yaş üstü bireylerin optik kiazma hacmi ile serum 25(OH)D konsantrasyonu arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hem inflamasyon hem de iskemi optik nöropatiye yol açan güçlü mekanizmalar

olduğundan, D vitamininin antiinflamatuar ve anti-iskemik özelliklere sahip nöroprotektif bir nörosteroid hormon olduğu öne sürülmüş, iskemik optik nöropatiyi önlemeye yardımcı olabileceği bildirilmiş ve yaşa bağlı DVE'nin sinir dejenerasyonuna ve atrofiye neden olabileceği ileri sürülmüştür (Annweiler ve ark., 2013). Aynı zamanda serum 25(OH)D düşüklüğü olan yaşlı bireyler ile normal olan bireylerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada; DVE olan bireylerin görme keskinliğinin daha zayıf olduğu saptanmıştır (Beauchet ve ark., 2011).

Göz sağlığının idamesinde D vitamininin önemli olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Reins ve McDermott, 2015). Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu retina hastalıklarında D vitamini düzeylerinin düzenlenmesinin potansiyel tedavi olabileceği gündeme gelmiştir (Layana ve ark., 2017). Murugeswari ve ark. (2020), D vitamininin hiperoksi stresine maruz kalan retina pigment epiteli hücrelerini kurtarabildiğini ve böylece hücrenin fizyolojik özelliklerini koruyabildiğini göstermiştir. Bu sonuçlar, D vitamininin birincil olarak yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve prematüre retinopatisinin erken aşamaları gibi oksidatif stres tarafından tetiklenen oküler vasküler patolojiler için potansiyel bir terapötik molekül olarak uygulanmasında fikir verebileceğini öne sürmüşlerdir.

Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini düzeyi ve gen polimorfizmlerinin miyopi, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, diyabetik retinopati ve üveit gibi göz ile ilgili çeşitli patolojilerin gelişiminde etkili olabileceğini göstermiştir (Reins ve McDermott, 2015). DVE olan olgularda göz kuruluğu ve miyopi sık görülen oküler bulgular olarak literatürde yer almaktadır (Reins ve McDermott, 2015). Choi ve ark. (2014) tarafından yapılan ve 2038 Kore'li olguda vitamin D düzeyi ile miyopi arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada; özellikle adölesanlar arasında DVE'nin oldukça sık görüldüğü ve myopi oranlarının arttığı saptanmıştır. Geniş katılımlı bir diğer çalışma olan Batı Avustralya Gebelik Kohortu çalışmasında miyopisi olan katılımcıların olmayanlara göre anlamlı düzeyde serum D vitamini düşüklüğüne sahip oldukları bildirilmiştir (Yazar ve ark., 2014). Araştırmacılar

myopi gelişiminden önce D vitamini düzeyini ve güneşe maruz kalma sürelerini inceleyen çalışmaların, miyopiden korunmada D vitamininin önemini belirlemede çok yardımcı olacağına dikkat çekmişlerdir. Miyopi gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak VDR'deki varyasyonları inceleyen ve VDR geninin miyopi (MYP-3) ile ilişkili olduğu belirlenen lokusların yakınında bulunduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur (Annamaneni ve ark., 2011). Ayrıca düzensiz kalsiyum dengesinin siliyer kas disfonksiyonunda rol oynayarak emetropizasyon ve mekanik stres ile ilgili sorunlara yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle, dışarıda geçirilen zamanın koruyucu etkisine ek olarak, D vitamininin kalsiyum seviyelerini düzenleme yeteneğinin de miyopinin ilerlemesinde önleyici rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Dulhunty ve ark., 2006).

İlk olarak kalsiyum emilimini düzenleme yeteneği ile tanımlanan D vitamininin artık birçok kanser türüne karşı antineoplastik aktiviteye sahip olduğu kabul edilmektedir. Verhoeff ve ark. (1966), spontan regresyon geçiren tümörlerin sıklıkla kalsifikasyonlara sahip olduğu gözlemine dayanarak D vitamininin retinoblastoma için etkili bir tedavi olabileceğini öne sürmüştür. O zamandan beri D vitamini tedavisinin tümör kalsifikasyonunu indüklemediği gösterilmiş olmasına rağmen (Albert ve ark., 1992), D vitamininin hem in vitro hem de retinoblastomun hayvan modellerinde tümör hücresi büyümesini inhibe etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır (Sabet ve ark., 1999).

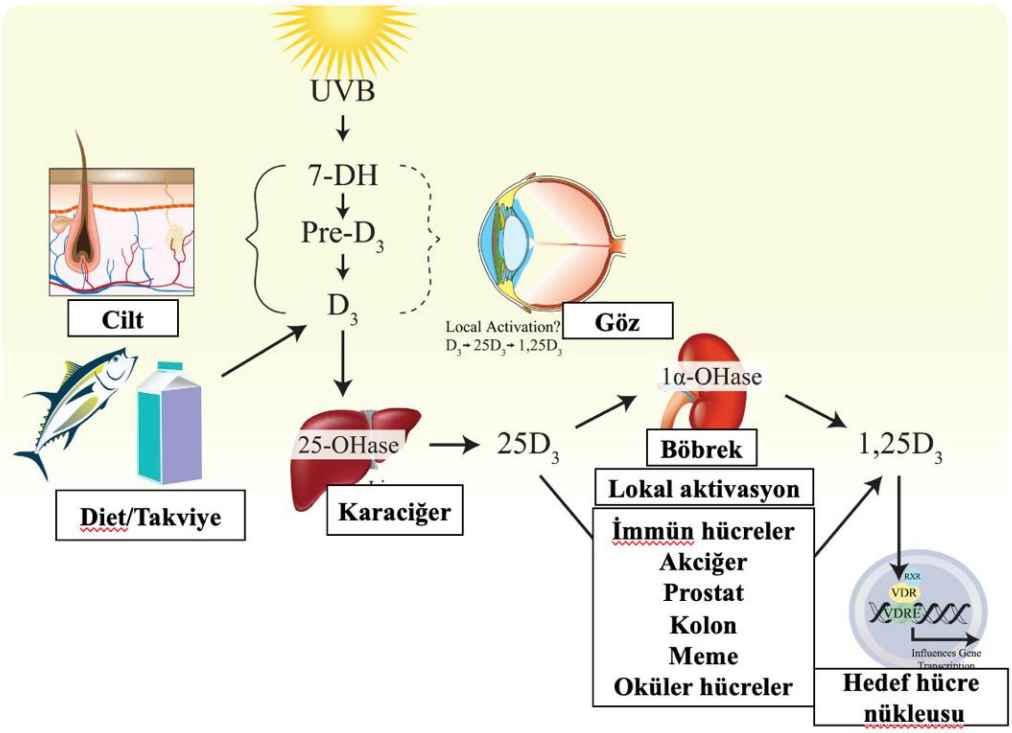
D vitamininin neovaskülarizasyonu önleme yeteneği, araştırmacıları aynı zamanda hormonun diyabetik retinopati gelişimine katılımını incelemeye yöneltmiştir. Epidemiyolojik bir çalışmada Aksoy ve ark. (2000), proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda ölçülen en düşük hormon konsantrasyonlarıyla, diyabetik hastalarda serum D vitamini konsantrasyonlarının retinopatinin şiddeti ile ters ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Gungor ve ark. (2015) erken evre diyabetik retinopati tanısı almış erişkin hastalarda yaptıkları bir çalışmada; OKT ile yaptıkları ölçümlerde DVE olan bireylerin hem sağ hem de sol gözlerinde RSLT kalınlığının

daha az olduğunu tespit etmişler ve nöroprotektif etkileri olduğu düşünülen D vitamininin eksik olmasının kronik optik nöropati ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Diyabetik retinopati, oksidatif stres ve enflamasyonun patogenezinde önemli rol oynadığı bir komplikasyon olup yeni tedavilere ilgi her geçen gün artmaktadır. Fernandez-Robredo ve ark. (2020), D vitamininin insan retina pigment epitelinde ve insan retina endotel hücre hatlarında oksidatif stres ve inflamasyona karşı rolünü araştırdıkları çalışmalarında; D vitamininin, hidrojen peroksitin neden olduğu oksidatif strese önemli düzeyde karşıt etki yaptığını göstermişlerdir. Ek olarak, lipopolisakkarit tarafından tetiklenen interlökin-6, interlökin-8, monosit kemoatraktan protein-1, interferon-γ ve tümör nekroz faktörü-α gibi proinflamatuar proteinlerin artan seviyelerdeki maruziyetinin, D vitamini ilavesiyle önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Araştırmacılar çalışmanın sonuçlarının D vitamininin antioksidan savunmayı artırarak ve antiinflamatuar özellikler göstererek retinayı koruyabileceğini belirtmişlerdir. Literatürde D vitamini tedavisinin hücreleri ve dokuları oksidatif hasardan koruyabildiğini (Hamden ve ark., 2009) ve ayrıca yüksek glikozlu ortamda (Lu ve ark., 2018 ve Tohar ve ark., 2020) ve diyabetik sıçanlarda oluşan (Alatawi ve ark., 2018) diyabetik retinopatide oksidatif stres hasarını önlediğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ek olarak, D vitamini reseptör genindeki bazı polimorfizmler artmış diyabetik retinopati riski ile ilişkili bulunmuştur (Cyganek ve ark., 2006 ve Zhong ve ark., 2015) ve DVE olan hastalarda artmış diyabetik retinopati riski olduğu düşünülmektedir (Afarid ve ark., 2020 ve Ashinne ve ark., 2018).

D vitamini ayrıca yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi diğer retinopatilerde de faydalı görünmektedir (Parekh ve ark., 2007 ve Millen ve ark., 2011). Yüksek serum 25(OH)D seviyesinin yaşa bağlı makula dejenerasyonuna karşı koruyucu olduğu, düşük seviyelerin ise geç dönem yaşa bağlı makula dejenerasyonu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Annweiler ve ark., 2016). Fransa'da yapılan retrospektif bir çalışmada, düşük D vitamini serum seviyelerine (<20 ng/mL) sahip bireylerin yaşa bağlı makula dejenerasyonuna sahip olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Graffe ve ark., 2012).

D vitamini ve glokom ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda D vitamininin glokomda nöronlardaki oksidatif stresi azaltarak ve oküler kan akımını artırarak optik sinirin artmış göz içi basıncına karşı korunmasında rolünün olduğu bildirilmiştir (DeLuca ve ark., 2013; Holick, 2010 ve Shah ve ark., 2000).

İmmünhistokimyasal boyalarla kornea endoteli, ganglion hücre kompleksi ve retinal fotoreseptörlere ilaveten kornea epiteli, lens, silier cisim ve retina pigment epitelinde de VDR'nin olduğu gösterilmiştir (Johnson ve ark., 1995). Bu reseptör ve vitamin D düzenleyici enzimlerin göz içinde üretilmesiyle oküler doku ve patolojiler ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar önem kazanmıştır. Son kanıtlar, oküler yüzey hücrelerinin UVB'ye maruz kaldıklarında, cilt hücrelerine benzer şekilde D vitamini üretebildiklerini ve oküler yüzeyin potansiyel olarak yerel bir D vitamini kaynağı sağladığını desteklemektedir (Lin ve ark., 2012) (Şekil 1.4.).



Şekil 1.4 D vitamini Üretimi ve Aktivasyonu

(Reins ve McDermott, 2015. Vitamin D: Implications for Ocular Disease and Therapeutic Potential. *Exp Eye Res.* 2015; 134: 101–110).

Çalışmalar D vitamininin göz sağlığında koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, D vitamininin gözdeki terapötik faydalarını inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu konuda çocukluk çağında yapılan çalışma sayısı sınırlıdır. D vitamininin anjiogenez ve kollajen sentezindeki rolü göz önüne alındığında, bu vitaminin çocukluk çağında retina ve makula gibi göz yapılarının gelişiminde ve hastalıkların patogenezindeki etkilerinin araştırılması gereklidir.

1.1.10. Çalışmanın Amacı

Çalışmanın amacı; D vitamini eksikliği saptanan 3-18 yaş aralığındaki çocuklarda retina sinir lifi tabakası kalınlığının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi ve D vitamini tedavisinin retina sinir lifi tabakasındaki incelme üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Literatürde erişkin yaş grubunda DVE olgularında göz bulgularındaki değişiklikler üzerine çok sayıda çalışma bulunmakta olup çocukluk yaş grubunda DVE ile RSLT'nin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Diğer yandan, çocuklarda D vitamini tedavisinin retina bulgularında yapacağı değişikliğin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle de bu çalışmanın literatüre önemli bilgiler sunacağı kanaatindeyiz. Bu çalışma ile DVE olan çocuk hastalarda gözlenen görme bozukluklarının erken dönemde saptanması ve tedavisinin yapılmasının hastanın izleminde sağlayacağı önemli katkıların tartışılması da ikincil bir amaç olarak görülmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın türü

Araştırmamız randomize kontrollü prospektif bir çalışma olup çocukluk döneminde DVE tanısı alan çocukları ve aynı yaş grubundan sağlıklı çocukları kapsamaktadır.

2.2. Evren ve Örneklem

Çalışmamız Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Göz Hastalıkları Anabilim Dalında 1 Mayıs 2020 ile 31 Ekim 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırma için 19.02.2020 tarih ve KAEK-118/082 sayı ile TOBB-ETÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Ek 1).

Çalışmanın örneklem genişliğini hesaplamak amacıyla p=0,05, power değeri=0,80 alınarak RSLT kalınlığı için etki büyüklüğü 0.52 kabul edilip önceki benzer çalışmalar değerlendirildiğinde her iki grupta en az 60 hasta bulunmasının gerekli olduğu belirlenmiştir. Çalışma; hasta grubunda 60 hasta, kontrol grubunda 60 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 120 katılımcı ile tamamlanmıştır.

2.3. Araştırmaya Alınma Ölçütleri

Hasta grubu için araştırmaya alınma kriterleri;

- 3-18 yaş arasında olması
- Akut bir şikâyetle ya da çocuk sağlığı izlemi için hastaneye başvurması
- Kronik bir hastalığının olmaması
- Obezite bulunmaması
- Eşlik eden başka bir vitamin eksikliği ya da demir eksikliğinin olmaması
- Son bir yıl içerisinde D vitamini tedavisi almamış olması ya da hali hazırda almıyor olması
- Geçmişte ya da hali hazırda herhangi bir göz hastalığı tanısı konmamış olması
- Göz üzerinde yan etkilere neden olabilen ilaç kullanımı öyküsünün olmaması
- Çalışmaya katılmaya onay vermesi
- Rutin muayeneler ve laboratuvar yöntemleri sonucunda çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından Endokrin Birliği'nin 2016 yılında yayınladığı uzlaşı raporu referans alınarak 25(OH)D vitamini düzeyinin düşük bulunması ve <12 ng/mL olanlara DVE; 12-20 ng/mL arasında olanlara da D vitamini yetersizliği tanısı konulmuş olmasıdır.

Kontrol grubu için araştırmaya alınma kriterleri;

- 3-18 yaş arasında olması
- Rutin çocuk sağlığı izlemi nedeniyle başvurması
- Akut ve/veya kronik bir hastalığının olmaması
- Obezite bulunmaması
- Eşlik eden başka bir vitamin eksikliği ya da demir eksikliğinin olmaması
- Son bir yıl içerisinde D vitamini tedavisi almamış olması ya da hali hazırda almıyor olması
- Geçmişte ya da hali hazırda herhangi bir göz hastalığı tanısı konmamış olması
- Göz üzerinde yan etkilere neden olabilen ilaç kullanımı öyküsünün olmaması
- Çalışmaya katılmaya onay vermesi
- Rutin muayeneler ve laboratuvar yöntemleri sonucunda çocuk sağlığı ve

hastalıkları uzmanı tarafından Endokrin Birliği'nin 2016 yılında yayınladığı uzlaşı raporu referans alınarak 25(OH)D vitamini düzeyinin normal sınırlar içinde bulunmasıdır.

Genel olarak hastalar ve kontrol grubu için araştırma dışında bırakılma ölçütleri şunlardır:

- Yaşının 3 yaşın altında veya 18 yaşın üzerinde olması
- Eşlik eden herhangi bir kronik hastalığının olması
- Kontrol grubu için akut ve/veya kronik bir hastalığının olması
- Son bir yıl içerisinde D vitamini tedavisi almış veya alıyor olması
- Eşlik eden başka bir vitamin eksikliği ya da demir eksikliğinin olması
- Obezite bulunması
- OKT görüntülerini etkileyecek ortam opasitesinin veya refraksiyon kusuru dışında oftalmolojik patolojinin olması (katarakt, kornea opasitesi, vitreus opasitesi, glokom, konjenital optik sinir, makula ve/veya koroid hastalığı)
- Oftalmolojik açıdan cerrahi geçirmiş olması
- Refraksiyon kusurlarında sferik eşdeğerliliğin -1,25 ve +1,25 diyoptri arasında olmaması
- En iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/20'den düşük olması
- Geçirilmiş oküler travma öyküsünün olması
- Sistemik veya lokal steroid gibi göz üzerinde yan etkilere neden olabilen ilaç kullanımının olması
- OKT çekimine uyumlu olmaması
- OKT görüntülemesinde çekim kalitesinin 6/10'un altında olması
- Çalışmaya katılmaya onay verip sonradan çalışmaya katılmak istememesi
- Hasta grubunda olan bir çocuğun altıncı ay kontrolünde serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 20 ng/mL'nin altında kalmasıdır.

Polikliniğe başvuran her hasta çalışmaya alınma kriterleri açısından değerlendirilerek uygun olanlar randomize olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan çocuk hastalara ve ebeveynlerine çalışma

hakkında detaylı bilgi verilmiş, araştırmaya katılmayı kabul eden çocuklardan ve ebeveynlerinden yazılı olarak bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile onam alınmıştır (Ek. 2).

2.4. Veri Toplama Tekniği ve Araçları

2.4.1. Poliklinik Muayenesi

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne herhangi bir nedenle başvuran, çalışmaya dahil olma kriterlerini taşıyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların ayrıntılı anamnezi alınarak fizik muayeneleri yapılmıştır. Sosyodemografik bilgileri içeren Kişisel Bilgi Formu doldurulmuştur (Ek 3). Hastalardan 2 cc kan alınarak 25(OH)D vitamini düzeyi analizi yapılmıştır.

Laboratuvar sonuçlarına göre; Endokrin Birliği'nin 2016 yılında yayınladığı uzlaşı raporu referans alınarak 25(OH)D vitamini düzeyi <12 ng/mL olan çocuklar DVE tanısı konularak ve 12-20 ng/mL arasında olan çocuklar D vitamini yetersizliği tanısı konularak "hasta grubu"na alınmıştır. Bu çocuklara 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin 6 hafta süreyle uygulanması ve tedavi bitiminden sonra da 600 IU/gün dozunda koruyucu dozda D vitamini verilmesine devam edilmesi planlanmıştır. Aileye tedavi protokolü ayrıntılı olarak anlatılmış ve reçete yazılmıştır. Hasta grubundaki bu çocuklar başlangıç değerlendirmeleri yapılmak üzere oftalmolojik muayene için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilmiştir.

Laboratuvar sonuçlarına göre 25(OH)D vitamini düzeyi ≥ 20 ng/mL olarak bulunan ve normal sınırlar içinde olduğu saptanan çocuklar "kontrol grubu"na alınmıştır. Aileye ayrıntılı bilgi verilmesinin ardından bu gruptaki çocuklar detaylı

oftalmolojik muayene için Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilmiştir.

Hasta grubunda olan ve D vitamini tedavisi başlanan hastalara; çocuk sağlığı izlem muayenesinin yapılması, 25(OH)D vitamini düzeyinin tekrar analiz edilmesi ve göz muayeneleri ve OKT ölçümünün tekrar yapılması için tedavi sonrası 6. ayın bitimine kontrol randevusu verilmiştir. Bu randevuda yani tedavinin 6. ayının bitiminde poliklinikte anamnezleri alınmış ve muayeneleri yapılmıştır. Hastalardan tedavi sonrası durumu belirlemek üzere kan 25(OH)D vitamini düzeyi istenmiştir. Bu hastalar göz muayeneleri ve OKT ölçümleri için tekrar Göz Hastalıkları Polikliniği'ne yönlendirilmiştir.

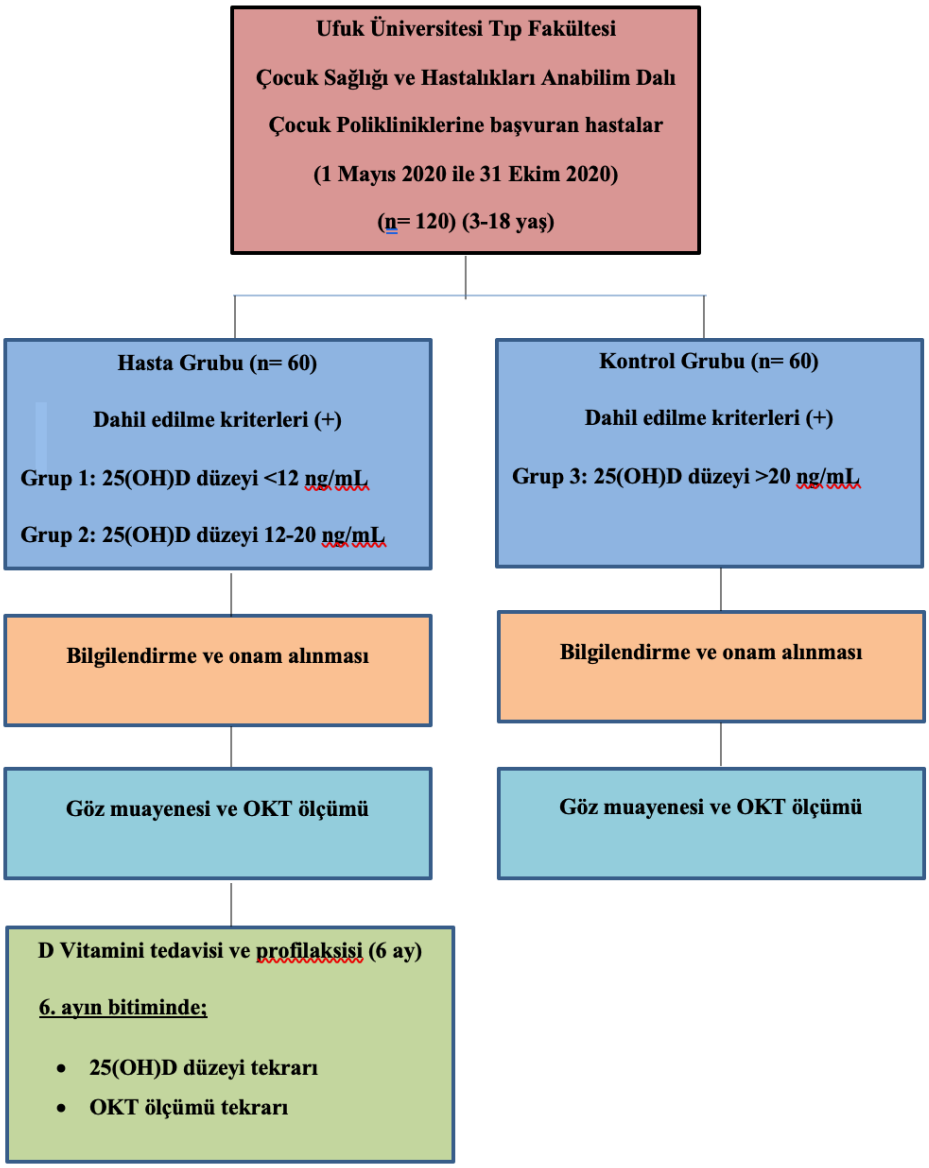
2.4.2. Oftalmolojik Muayene

Göz polikliniğine yönlendirilen çocukların tümüne Snellen eşeli ile görme keskinliği muayenesi, biyomikroskopi, Goldmann applanasyon tonometresi ile göz içi basıncı ölçümü ve dilate fundus muayenesinden oluşan temel oftalmolojik muayene yapılmıştır.

Ölçümler bir SD-OKT cihazı olan Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Software 8.1.0.117) marka cihaz ile aynı oftalmolog tarafından yapılmıştır. RSLT kalınlıkları otomatik olarak ölçülmüştür. Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Software 8.1.0.117) cihazı ile retinal sinir lifinin en face görüntüsündeki bruch membran açılış yeri ile en yüksek sinir lifi kadranın tepe noktası arasındaki yükseklik manuel olarak ölçülmüş ve optik disk başının 3 boyutlu görüntülerindeki en yüksek noktanın hangi kadrana karşılık geldiği ve bununla birlikte internal limitan membran ile tepe noktası arasındaki

yükseklik manuel olarak ölçülmüştür. Ayrıca Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Software 8.1.0.117) cihazının EDI (Enhanced Depth Imaging) modu kullanılarak ortalama peripapiller koroid kalınlığı ölçümleri temporonasal doğrultularda 6 mm uzunluğunda radyal B taramalarla alınmıştır. Ölçümler çalışma boyunca aynı oftalmolog tarafından yapılmış ve çalışma çift kör olarak yürütülmüştür.

Çalışma akış şeması Şekil 2.1' de gösterilmiştir.



Şekil 2.1 Çalışmanın Akış Şeması

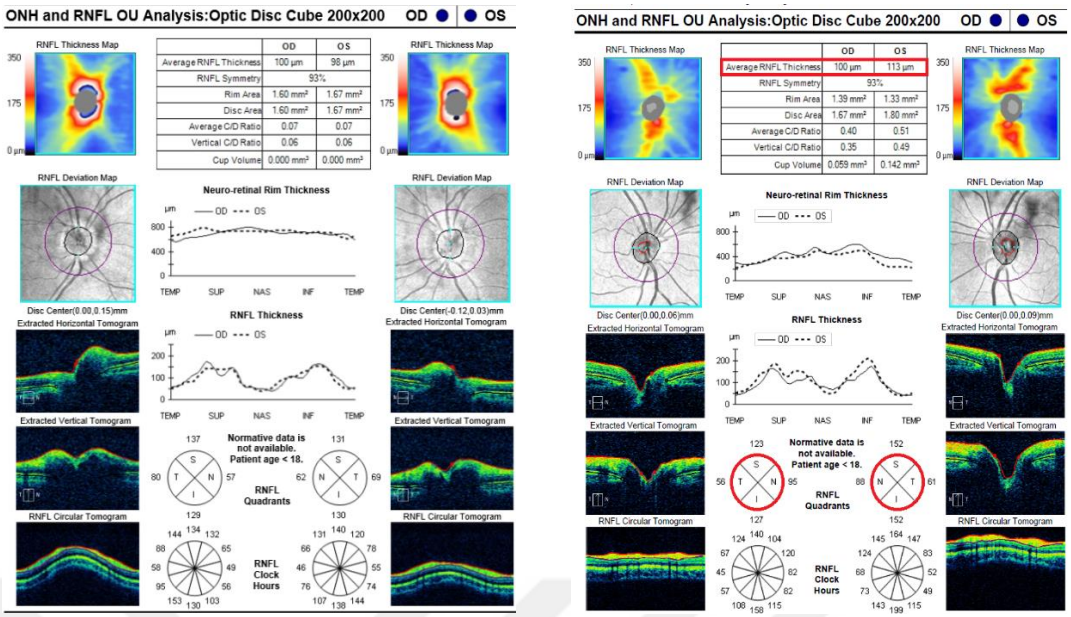
2.4.3. Kişisel Bilgi Formu

Araştırmacılar tarafından hazırlanan formda; form numarası, katılımcının yaşı, cinsiyeti, ailenin aylık gelir düzeyi, annenin ve babanın eğitim düzeyi gibi sosyodemografik veriler, boyu, vücut ağırlığı, VKİ, RVKİ gibi antropometrik veriler ile D vitamini düzeyi ve tedaviye başlanma tarihi ve kontrol randevu tarihi ile ilgili bilgiler yer almaktadır (Ek. 3).

2.4.4. OKT ile RSLT Kalınlığı Ölçümü

Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Software 8.1.0.117) cihazı kullanılarak 'Optic Disc Cube 200x200' modunda ölçümler yapılmış ve RSLT tarama sonuçları değerlendirilmiştir. Optik sinir merkezde kalacak şekilde 3,4 mm'lik dairesel alandan görüntü kaydı alınmıştır. Ölçümler süperior, temporal, nasal, inferior ve average (ortalama) RSLT kalınlığı olmak üzere toplamda 5 kadran olarak cihaz tarafından otomatik olarak ölçülmüştür. Çalışmaya dâhil edilen sağlıklı kontrol grubunu oluşturan çocuklardan ve DVE olan hastalardan birine ait olan RSLT analizi OKT ölçümü örnekleri Şekil 2.2'de verilmiştir.

İstatistiksel analizde her kadran ve ortalama RSLT kalınlığı değerleri ayrı ayrı analiz edilmiştir.



Şekil 2.2. Çalışmaya Dâhil Edilen Kontrol (A) ve Hasta (B) Grubunu Oluşturan İki Çocuğa Ait Olan RSLT Analizi OKT Ölçümü Örnekleri

2.5. Araştırmanın Amaçları ve Hipotezleri

Spesifik amaç 1: DVE olan çocukların RSLT kalınlığı incelenecektir.

Hipotez 1a: DVE olan çocukların RSLT kalınlığı < Kontrol grubu çocukların RSLT kalınlığı

Hipotez 1b: DVE olan çocuklarda D vitamini düzeyi azaldıkça RSLT kalınlığında incelme olması öngörülmüştür.

Hipotez 1c: RSLT kadranlarının hasta ve kontrol gruplarında farklılık göstermesi, D vitamini düzeylerinden değişik etkilenimler göstermesi öngörülmüştür.

Spesifik amaç 2: Sağlıklı olan çocukların RSLT kalınlığı incelenecektir.

Hipotez 2a: Sağlıklı çocukların RSLT kalınlığı > Hasta grubu RSLT kalınlığı

Spesifik amaç 3: D vitamini tedavisi sonrası RSLT kalınlığı incelenecektir.

Hipotez 3a: DVE tedavisi öncesi RSLT kalınlığı < Tedavi sonrası RSLT kalınlığı

Hipotez 3b: DVE tedavisi sonrası RSLT kalınlığı ile kontrol grubu RSLT kalınlığı arasında benzerlik olması öngörülmüştür.

2.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzdeler (%) kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için normal dağılım gösteren veriler ortalama ± SD, normal dağılım göstermeyenler için ise median, minimum ve maksimum aralıklar kullanılmıştır. Normal dağılan verilerin tespitinde Kolmogrow-Smirnov

testi uygulanmıştır. Verilerin normal dağılmaması sebebiyle, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, üçlü grupların karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmış olup çoklu karşılaştırmalarda Conover-Iman testi kullanılmıştır. Kategorik veriler karşılaştırılırken Ki-Kare testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümler arası değişimleri değerlendirmek amacıyla Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arası ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamıza Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran, çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 120 katılımcı alınmıştır.

3.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sosyodemografik ve antropometrik özellikleri Çizelge 3.1'de verilmiştir. Olguların 42'si (%35) erkek, 78'i (%65) kızdır. Olguların yaşları 3 ile 17 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 10,33±3,88 yıldır. Olguların 26'sı (%21,7) 3-6 yaş, 39'u (%32,5) 7-11 yaş ve 55'i (%45,8) 12 yaş ve üzerindedir.

Olguların VKİ 14 ile 23 arasında değişmekte olup ortalaması 17,91±2,69'dur. Olguların RVKİ ise 0,81 ile 1,12 arasında değişmekte olup ortalaması 0,99±0,07'dir.

Olguların 27'sinin (%22,5) aile aylık geliri 2500-5000 TL arasında iken 93'ünün (%77,5) 5000 TL üzeridir. Olguların annelerinin eğitim düzeyi değerlendirildiğinde, 11'inin (%9,2) ilköğretim, 46'sının (%38,3) lise ve 63'ünün (%52,5) üniversite mezunu olduğu, babalarının eğitim düzeyi değerlendirildiğinde ise 10'unun (%8,3) lise ve 110'unun (%91,7) üniversite mezunu olduğu saptanmıştır.

Çizelge 3.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Sosyodemografik ve Antropometrik Özellikleri

		n=120	(%)
Yaş (yıl)	3-6 yaş	26	(%21,7)
	7-11 yaş	39	(%32,5)
	12 yaş üstü	55	(%45,8)
	$\bar{X}$ ± SS medyan (IQR)	10,33±3,88	10 (7)
Cinsiyet	Erkek	42	(%35,0)
	Kız	78	(%65,0)
VKİ, $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)		17,91±2,69	17 (4,5)
RVKİ, $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)		0,99±0,07	1 (0,11)
Aylık Gelir Düzeyi	2500-5000 TL	27	(%22,5)
	5000 TL üstü	93	(%77,5)
Annenin Eğitim Durumu	İlköğretim	11	(%9,2)
	Lise	46	(%38,3)
	Üniversite	63	(%52,5)
Babanın Eğitim Durumu	Lise	10	(%8,3)
	Üniversite	110	(%91,7)

Hasta ve kontrol grubundaki olguların ayrı ayrı sosyodemografik ve antropometrik özellikleri ve gruplar arasındaki karşılaştırma Çizelge 3.2'de verilmiştir. Hasta grubundaki olguların 20'si (%33,3) erkek, 40'ı (%66,7) kızdır. Kontrol grubundaki olguların ise 22'si (%36,7) erkek, 38'i (%63,3) kızdır. Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubundaki olguların yaşları 4 ile 16 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 10,15±3,61 yıldır. Kontrol grubundaki olguların yaşları ise 3 ile 17 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 10,50±4,16 yıldır. Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hasta grubundaki olguların VKİ ve RVKİ değerleri sırasıyla 18,68±2,56 ve 1,04±0,05; kontrol grubundaki olguların VKİ ve RVKİ değerleri ise sırasıyla 17,15±2,62 ve 0,94±0,06 olarak saptanmıştır. Hasta grubundaki olguların VKİ ve RVKİ değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla, $p=0,001$, $p<0,001$).

Hasta grubundaki olguların 15'inin (%25) aile aylık geliri 2500-5000 TL arasında iken 45'inin (%75) 5000 TL üzeridir. Kontrol grubu olgularının ise 12'sinin (%20) aile aylık geliri 2500-5000 TL arasında iken 48'inin (%80) 5000 TL üzeridir. Gruplar arasında aile aylık geliri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Olguların annelerinin eğitim düzeyi değerlendirildiğinde; hasta grubundaki olguların annelerinin 5'inin (%8,3) ilköğretim, 22'sinin (%36,7) lise ve 33'ünün (%55) üniversite mezunu olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubundaki olguların annelerinin ise 6'sının (%10) ilköğretim, 24'ünün (%40) lise ve 30'unun (%50) üniversite mezunu olduğu belirlenmiş ve hasta ve kontrol grupları arasında anne eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Olguların babalarının eğitim düzeyi değerlendirildiğinde; hasta grubundaki olguların babalarının 7'sinin (%11,7) lise ve 53'ünün (%83,3) üniversite mezunu olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubundaki olguların babalarının ise 3'ünün (%5) lise ve 57'sinin (%95) üniversite mezunu olduğu gözlenmiş ve hasta ve kontrol grupları arasında baba eğitim düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 3.2. Grupların Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=60)	Kontrol Grubu (n=60)	p
Yaş, yıl			0,566**
3-6 yaş	12 (20%)	14 (23,3%)	
7-11 yaş	22 (36,7%)	17 (28,3%)	
12 yaş üstü	26 (43,3%)	29 (48,3%)	
$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	10,15 ± 3,61 10 (7)	10,50±4,16 10 (8)	
Cinsiyet			0,702*
Erkek	20 (33,3%)	22 (36,7%)	
Kız	40 (66,7%)	38 (63,3%)	
VKİ $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	18,68 ± 2,56 18 (4,5)	17,15 ±2,62 16 (8)	**0,001****
RVKİ $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	1,04 ± 0,05 1,05 (0,06)	0,94 ± 0,06 0,95 (0,07)	**<0,001****
Aylık gelir düzeyi			0,512*
2500-5000	15 (25%)	12 (20%)	
5000 üstü	45 (75%)	48 (80%)	
Annenin eğitim durumu			0,852*
İlköğretim	5 (8,3%)	6 (10%)	
Lise	22 (36,7%)	24 (40%)	
Üniversite	33 (55%)	30 (50%)	
Babanın eğitim durumu			0,186*
Lise	7 (11,7%)	3 (5%)	
Üniversite	53 (88,3%)	57 (95%)	

**Ki- Kare testi*
***Mann- Whitney U testi*

3.2. Çalışmaya Katılan Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeyleri

Çalışmaya katılan tüm çocukların 25(OH)D düzeyi ortalaması 19,59±9,23 ng/mL olarak belirlenmiştir. Çizelge 3.3 çalışmaya katılan tüm olguların serum 25(OH)D vitamini düzeyini göstermektedir.

Çizelge 3.3. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeyleri

Serum 25(OH)D (ng/mL)	**n=120**
$\bar{X}$ ± SS	19,59±9,23
Medyan (IQR)	21,7 (16,91)

Çizelge 3.4 çalışma gruplarının serum 25(OH)D vitamini düzeylerini göstermektedir. Kontrol grubunun serum 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması 28,25±2,48 ng/mL olarak belirlenmiştir. Hasta grubunda 25(OH)D düzeyi <12 ng/mL olan olguların ortalaması 8,81±1,75 ng/mL iken, 25(OH)D düzeyi 12-20 ng/mL olan olguların ortalaması ise 14,87±2,72 ng/mL olarak saptanmıştır. Bütün gruplar arasında serum 25(OH)D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmiştir (p<0,001).

Çizelge 3.4. Hasta Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Serum 25(OH)D (ng/mL)	**D vit<12 (n= 39)**	**Dvit 12-20 (n= 21)**	**Kontrol Grubu**	**p**
$\bar{X}$ ± SS	8,81±1,75	14,87±2,72	28,25±2,48	<0,001$^{\#, \alpha, \P}$
Medyan (IQR)	8,50 (3,02)	13,17 (5,82)	27,50 (4)	

***Kruskal wallis*
$^{\#}$ D vit<12- D vit 12-20, $^{\alpha}$ D vit<12-kontrol grubu, ¶D vit 12-20- kontrol grubu

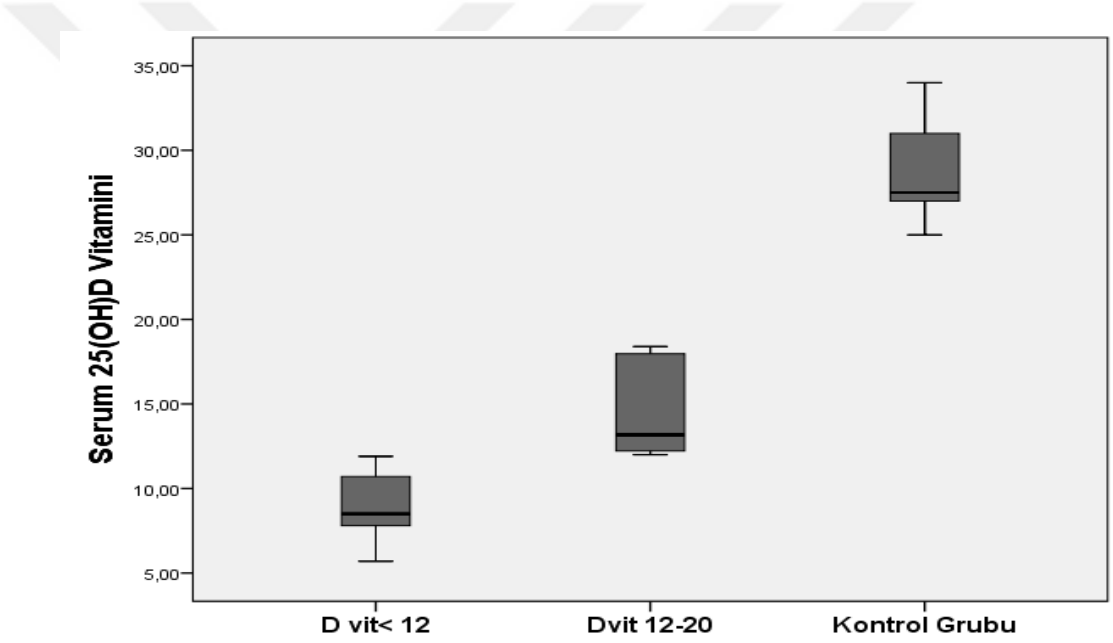
Çizelge 3.5 hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum 25(OH)D düzeylerinin karşılaştırmasını göstermektedir. Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi serum 25(OH)D düzeyi ortalaması 10,93±3,6 ng/mL iken tedavi sonrasında ortalama 23,78±2,7 ng/mL olarak saptanmıştır. Tedaviye bağlı olarak serum 25(OH)D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlenmiştir (p<0,001).

Çizelge 3.5. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum 25(OH)D Vitamini Düzeyleri

Serum 25(OH)D (ng/mL)	Hasta Grubu (n=60)		Kontrol Grubu (n=60)	p*
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		
$\bar{X}$ ± SS	10,93±3,6	23,78±2,7	28,25±2,48	<0,001[#, œ, ¶]
Medyan (IQR)	10,86 (3,97)	23,20 (2,98)	27,50 (4)	

***Wilcoxon testi*
[#]Tedavi öncesi- tedavi sonrası, [œ]tedavi öncesi-kontrol grubu, [¶]tedavi sonrası- kontrol grubu

Grupların serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Grupların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması

3.3. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin sosyodemografik özelliklerine göre karşılaştırılması Çizelge 3.6'da verilmiştir.

Tüm olgularda cinsiyet, yaş, aylık gelir düzeyi, annenin eğitim durumu ve babanın eğitim durumuna göre 25(OH)D vitamini düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.6. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	n=120			p*
	Serum 25(OH)D Vitamini			
	$\bar{X}$	±SS	Med (IQR)	
Cinsiyet				
Erkek	21,74	±8,18	23,75 (17,12)	0,554
Kız	20,59	±7,80	23 (16,66)	
Yaş, yıl				
3-6 yaş	22,03	±7,80	25 (17,10)	0,816
7-11 yaş	21,18	±7,54	23 (15,70)	
12 yaş üstü	20,36	±8,31	23 (19,50)	
Aylık gelir düzeyi				
2500-5000	21,48	±7,42	22,5 (14,93)	0,999
5000 üstü	20,84	±8,10	23,45 (18,85)	
Annenin eğitim durumu				
İlköğretim	22,21	±7,13	24,2 (14,90)	0,836
Lise	21,31	±7,56	23,5 (15,43)	
Üniversite	20,55	±8,35	22,7 (19,50)	
Babanın eğitim durumu				
Lise	19,16	±7,49	22 (15,68)	0,280
Üniversite	21,18	±7,97	23,5 (17,18)	

***Mann- Whitney U testi*

3.4. Çalışma Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Grupların serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin sosyodemografik özellikleri açısından karşılaştırılması Çizelge 3.7'de verilmiştir. Erkek çocukların %28,6'sında D vit <12 ng/mL iken, %19'unda ise 12-20 ng/mL arasındadır. Kız çocuklarının %34,6'sında D vit <12 ng/mL iken %16,7'sinde ise 12-20 ng/mL arasındadır. Grupların D vitamini düzeyleri arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

D vitamini düzeyi 3-6 yaş aralığındaki olguların %30,8'inde <12 ng/mL iken, %15,4'ünde 12-20 ng/mL arasındadır. 7-11 yaş aralığındaki olguların %28,2'sinde D vit<12 ng/mL iken %28,2'sinde 12-20 ng/mL arasındadır. Başka bir deyişle; bu yaş grubu çocukların %56,4'ünde D vitamini düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olduğu saptanmıştır. 12 yaş üstü olguların %36,4'ünde D vit <12 ng/mL iken %10,9'unda 12-20 ng/mL arasındadır. Grupların D vitamini düzeylerinde yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Ancak D vitamini düzeyi 12 ng/mL'nin altında olan grup içinde en yüksek oranda hasta sayısını (%36,4) 12 yaş üstü çocukların oluşturduğu dikkati çekmektedir.

Grupların serum 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ailelerin aylık gelir düzeyi, anne eğitim düzeyi ve baba eğitim düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.7. Grupların Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Sosyodemografik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	Serum 25(OH)D Vitamini						p*
	D vit < 12 (n=39)		Dvit 12-20 (n=21)		Kontrol Grubu (n=60)		
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Erkek	12	(28,6%)	8	(19,0%)	22	(52,4%)	0,791
Kız	27	(34,6%)	13	(16,7%)	38	(48,7%)	
Yaş, yıl							
3-6 yaş	8	(30,8%)	4	(15,4%)	14	(53,8%)	0,291
7-11 yaş	11	(28,2%)	11	(28,2%)	17	(43,6%)	
12 yaş üstü	20	(36,4%)	6	(10,9%)	29	(52,7%)	
Aylık gelir düzeyi							
2500-5000	6	(22,2%)	9	(33,3%)	12	(44,4%)	0,052
5000 üstü	33	(35,5%)	12	(12,9%)	48	(51,6%)	
Annenin eğitim durumu							
İlköğretim	2	(18,2%)	3	(27,3%)	6	(54,5%)	0,592
Lise	13	(28,3%)	9	(19,6%)	24	(52,2%)	
Üniversite	24	(38,1%)	9	(14,3%)	30	(47,6%)	
Babanın eğitim durumu							
Lise	4	(40,0%)	3	(30,0%)	3	(30,0%)	0,335
Üniversite	35	(31,8%)	18	(16,4%)	57	(51,8%)	

*****Ki- Kare testi*

3.5. Çalışma Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Antropometrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

Çalışma gruplarının serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin antropometrik özelliklerine göre karşılaştırılması Çizelge 3.8'de verilmiştir.

D vit<12 ng/mL olan olguların VKİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001). D vit<12 ng/mL olan olguların VKİ değerleri D vit düzeyi 12-20 ng/mL arasında olan gruba göre

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur (p>0,05). Hem D vit<12 ng/mL olan olguların hem de D vit 12-20 ng/mL olan olguların RVKİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Çizelge 3.8. Çalışma Gruplarının Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Antropometrik Özelliklerine Göre Karşılaştırılması

	Serum 25(OH)D Vitamini						**p**
	D vit < 12 (n= 39)		**Dvit 12-20 (n= 21)**		**Kontrol Grubu (n=60)**		
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	
$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	10,67±3,74 12 (7)		9,19±3,20 9 (5)		10,50±4,16 10 (8)		
VKİ $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR) *	19,23±2,53 19,5 (4,5)		17,66±2,34 16,9 (3,1)		17,15 ±2,62 16 (8)		**<0,001** [α]
RVKİ $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR) *	1,04±0,04 1,05 (0,06)		1,02±0,05 1,03 (0,08)		0,94 ± 0,06 0,95 (0,07)		**<0,001** [α,¶]

***Kruskal Wallis*
[#]D vit <12- D vit 12-20, [α]D vit<12-kontrol grubu, ¶D vit 12-20- kontrol grubu

Çalışmaya katılan tüm çocukların VKİ ve RVKİ değerleri ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon Çizelge 3.9'da verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre; 25(OH)D vitamini ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük derecede ters yönlü korelasyon saptanmıştır. 25(OH)D vitamini ile RVKİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede ters yönlü korelasyon belirlenmiştir.

Çizelge 3.9. Çalışmaya Katılan Tüm Çocukların VKİ ve RVKİ değerleri ile 25(OH)D Vitamini Düzeyleri Korelasyon Analizi Sonuçları

Tüm Olgular		**25(OH)D Vitamini**
VKİ	**r**	-0,350
	p	**<0,001**
	n	120
RVKİ	**r**	-0,630
	p	**<0,001**
	n	120

Spearman's rho korelasyon analizi

Çalışmaya katılan çocukların gruplara göre VKİ ve RVKİ değerleri ile 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyon Çizelge 3.10'da verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre; hem D vit<12 ng/mL olan olgularda hem de D vit 12-20 ng/mL olan olgularda 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede ters yönlü korelasyon saptanmıştır. Diğer yandan, kontrol grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ ve RVKİ arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çizelge 3.10. Grupların VKİ ve RVKİ değerleri ile 25(OH)D Vitamini Düzeyleri Korelasyon Analizi Sonuçları

		Serum 25(OH)D Vitamini		
		D vit < 12 (n=39)	**Dvit 12-20 (n=21)**	**Kontrol Grubu (n=60)**
VKİ	**r**	**-0,445**	**-0,506**	0,139
	p	**0,005**	**0,019**	0,289
	n	39	21	60
RVKİ	**r**	0,041	-0,116	0,145
	p	0,802	0,616	0,270
	n	39	21	60

Spearman's rho korelasyon analizi

3.6. Çalışma Gruplarının OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

3.6.1. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda yer alan olguların ve hasta grubuna dahil edilen olguların tedavi öncesi sağ ve sol göz OKT-RSLT ölçümleri Çizelge 3.11'de verilmiştir.

Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001).

Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sol süperior ve sol inferior RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,006; p<0,001).

Diğer sağ ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.11. Kontrol Grubu ile Hasta Grubuna Dahil Edilen Olguların Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

OKT- RSLT	**Hasta Grubu Tedavi Öncesi (n=60)**	**Kontrol Grubu (n=60)**	**p***
	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	
RNFL Sağ Temporal	66,85 ± 5,87 66,5 (5,8)	74,92 ± 13,31 74,5 (21)	**<0,001**
RNFL Sağ Süperior	116,33 ± 17,85 123 (15)	118,68 ± 12,67 121 (16)	0,985
RNFL Sağ Nasal	76,20 ± 13,78 77,5 (20)	76,68 ± 10,40 75 (18)	0,579
RNFL Sağ İnferior	120,55 ± 10,91 120 (17)	117,00 ± 17,87 117 (15,8)	0,402
RNFL Sağ Averaj	95,78 ± 10,18 98 (12,8)	97,20 ± 9,02 98 (11,8)	0,754
RNFL Sol Temporal	70,60 ± 8,54 68 (4,5)	75,87 ± 14,20 75,5 (22,8)	0,057
RNFL Sol Süperior	126,02 ± 9,73 125 (7)	118,53 ± 15,70 123 (15,8)	**0,006**
RNFL Sol Nasal	71,08 ± 10,30 74 (15)	74,62 ± 11,53 74 (19)	0,073
RNFL Sol İnferior	126,85 ± 17,54 124 (7,8)	116,50 ± 12,94 117 (9,8)	**<0,001**
RNFL Sol Averaj	98,52 ± 8,09 101 (6)	96,38 ± 8,76 98 (11)	0,114

**Mann-Whitney U testi*

3.6.2. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Kontrol grubunda yer alan olguların cinsiyetlerine göre sağ ve sol göz OKT-RSLT ölçümleri Çizelge 3.12'de verilmiştir.

Kontrol grubundaki erkek olgularda sağ göz inferior, sol göz inferior ve sol göz averaj RSLT kalınlığı değerleri kız olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,020; p=0,026 ve p=0,012).

Kontrol grubunda, diğer sağ göz ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından erkek ve kız olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.12. Kontrol Grubunun OKT- RSLT Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

OKT- RSLT	Erkek (n=22) $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	Kız (n=38) $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	p*
RNFL Sağ Temporal	78,45 ± 10,92 77,5 (16,8)	72,87 ± 14,25 74 (25,3)	0,134
RNFL Sağ Süperior	120,41 ± 14,74 123,5 (19,3)	117,68 ± 11,40 118 (12,8)	0,228
RNFL Sağ Nasal	78,86 ± 9,85 78,5 (17)	75,42 ± 10,63 74 (16,3)	0,138
RNFL Sağ İnferior	122,86 ± 11,87 121 (15,8)	113,61 ± 19,93 113,5 (14,5)	**0,020**
RNFL Sağ Averaj	100,00 ± 7,88 99 (7,3)	95,58 ± 9,34 94 (11,3)	0,061
RNFL Sol Temporal	79,05 ± 11,81 82 (17,8)	74,03 ± 15,36 73,5 (25)	0,129
RNFL Sol Süperior	118,50 ± 19,18 123 (22)	118,55 ± 13,58 122,5 (15,5)	0,639
RNFL Sol Nasal	78,09 ± 11,04 79 (22)	72,61 ± 11,46 70 (15,5)	0,087
RNFL Sol İnferior	120,68 ± 11,08 120 (15,3)	114,08 ± 13,45 113,5 (11,3)	**0,026**
RNFL Sol Averaj	99,82 ± 7,80 101 (8,8)	94,39 ± 8,77 93 (11,3)	**0,012**

**Mann-Whitney U testi*

Hasta grubunda yer alan olguların cinsiyetlerine göre sağ ve sol göz OKT-RSLT ölçümleri Çizelge 3.13'te verilmiştir.

Sağ göz ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından erkek ve kız olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.13. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

OKT- RSLT	Erkek (n=20) $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	Kız (n=40) $\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	p*
RNFL Sağ Temporal	66,30 ± 3,64 64,5 (5,8)	67,13 ± 6,74 67 (6,5)	0,850
RNFL Sağ Süperior	117,65 ± 14,18 123 (12,5)	115,68 ± 19,56 123 (15)	0,918
RNFL Sağ Nasal	80,05 ± 10,49 84 (12)	74,27 ± 14,90 71 (20,8)	0,097
RNFL Sağ İnferior	122,60 ± 8,22 120 (9)	119,53 ± 11,99 117,5 (18)	0,082
RNFL Sağ Averaj	97,85 ± 8,10 100 (3)	94,75 ± 11,03 98 (16,5)	0,054
RNFL Sol Temporal	71,95 ± 8,46 69,5 (7,8)	69,93 ± 8,60 68 (4)	0,057
RNFL Sol Süperior	125,30 ± 9,95 125 (7)	126,38 ± 9,72 125 (7)	0,962
RNFL Sol Nasal	74,40 ± 8,88 78 (13,5)	69,42 ± 10,66 66 (16)	0,083
RNFL Sol İnferior	127,65 ± 14,64 121,5 (7,8)	126,45 ± 18,98 125,5 (8,5)	0,692
RNFL Sol Averaj	100,45 ± 5,73 101 (2,5)	97,55 ± 8,96 95,5 (9)	0,184

**Mann-Whitney U testi*

3.6.3. Kontrol Grubu ve Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümleri ile Yaşları Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaşları ile sağ ve sol göz OKT-RSLT değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Çizelge 3.14'te verilmiştir.

Kontrol grubundaki olguların yaşları ile sağ göz temporal, sağ göz nasal, sol göz temporal, sol göz nasal RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede; sağ göz averaj ve sol göz averaj RSLT kalınlıkları arasında orta derecede ters yönlü ilişki bulunmaktadır. Kontrol grubunda diğer kadranlardaki OKT-RSLT kalınlıkları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Hasta grubundaki olguların yaşları ile sağ göz inferior RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede ters yönlü ilişki bulunmaktadır. Hasta grubunda diğer tüm kadranlardaki OKT-RSLT kalınlıkları ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.14. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaşları ile OKT- RSLT Ölçümleri Arasındaki İlişki

		Yaş	
		Hasta Grubu (n=60)	**Kontrol Grubu (n=60)**
RNFL Sağ Temporal	**r**	0,011	**-0,368**
	p	0,933	**0,004**
RNFL Sağ Süperior	**r**	-0,086	-0,131
	p	0,512	0,319
RNFL Sağ Nasal	**r**	-0,121	**-0,305**
	p	0,358	**0,018**
RNFL Sağ İnferior	**r**	**-0,354**	-0,081
	p	**0,006**	0,537
RNFL Sağ Averaj	**r**	-0,165	**-0,541**
	p	0,208	**<0,001**
RNFL Sol Temporal	**r**	-0,035	**-0,348**
	p	0,788	**0,006**
RNFL Sol Süperior	**r**	-0,136	-0,112
	p	0,299	0,394
RNFL Sol Nasal	**r**	-0,103	**-0,356**
	p	0,432	**0,005**
RNFL Sol İnferior	**r**	-0,055	-0,008
	p	0,679	0,951
RNFL Sol Averaj	**r**	-0,197	**-0,497**
	p	0,131	**<0,001**

3.6.4. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Hasta grubunda yer alan olguların tedavi öncesi ve sonrası sağ ve sol göz OKT-RSLT ölçümleri Çizelge 3.15'te verilmiştir.

Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ göz averaj, sol göz temporal, sol göz nasal ve sol göz averaj RSLT kalınlığı değerleri tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,001$ ve $p=0,013$).

Tedavi sonrası sol göz süperior RSLT kalınlığının tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($p=0,033$).

Sağ göz temporal, sağ göz superior, sağ göz nasal, sağ göz inferior ve sol göz inferior OKT-RSLT değerleri açısından tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). Bununla birlikte, sağ göz temporal kadran RSLT kalınlığında tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.15. Hasta Grubuna Dahil Edilen Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

OKT- RSLT	Hasta Grubu (n=60)		p*
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	
RNFL Sağ Temporal	66,85 ± 5,87 66,5 (5,8)	66,93 ± 6,12 65 (6,8)	0,715
RNFL Sağ Süperior	116,33 ± 17,85 123 (15)	116,87 ± 16,14 121 (11,5)	0,423
RNFL Sağ Nasal	76,20 ± 13,78 77,5 (20)	77,63 ± 13,45 82 (21)	0,109
RNFL Sağ İnferior	120,55 ± 10,91 120 (17)	120,63 ± 10,62 120 (12,3)	0,628
RNFL Sağ Averaj	95,78 ± 10,18 98 (12,8)	96,98 ± 10,59 99 (12)	**<0,001**
RNFL Sol Temporal	70,60 ± 8,54 68 (4,5)	70,90 ± 7,72 70 (3)	**0,002**
RNFL Sol Süperior	126,02 ± 9,73 125 (7)	125,85 ± 9,32 124 (9,3)	**0,033**
RNFL Sol Nasal	71,08 ± 10,30 74 (15)	72,50 ± 10,09 76 (16,8)	**0,001**
RNFL Sol İnferior	126,85 ± 17,54 124 (7,8)	126,83 ± 17,55 122 (9)	0,113
RNFL Sol Averaj	98,52 ± 8,09 101 (6)	99,50 ± 8,46 100 (7,5)	**0,013**

**Wilcoxon testi*

3.6.5. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Sonrası OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile hasta grubuna dahil edilen olguların tedavi sonrası sağ ve sol göz OKT-RSLT ölçümleri Çizelge 3.16'da verilmiştir.

Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0,001).

Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sol süperior, sol inferior ve sol averaj RSLT kalınlığı değerleri kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,005; p<0,001 ve p=0,048).

Diğer sağ ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.16. Kontrol Grubu ile Hasta Grubuna Dahil Edilen Olguların Tedavi Sonrası OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

OKT- RSLT	Hasta Grubu Tedavi Sonrası (n= 60)	Kontrol Grubu (n= 60)	p*
	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	
RNFL Sağ Temporal	66,93 ± 6,12 65 (6,8)	74,92 ± 13,31 74,5 (21)	**0,001**
RNFL Sağ Süperior	116,87 ± 16,14 121 (11,5)	118,68 ± 12,67 121 (16)	0,783
RNFL Sağ Nasal	77,63 ± 13,45 82 (21)	76,68 ± 10,40 75 (18)	0,815
RNFL Sağ İnferior	120,63 ± 10,62 120 (12,3)	117,00 ± 17,87 117 (15,8)	0,267
RNFL Sağ Averaj	96,98 ± 10,59 99 (12)	97,20 ± 9,02 98 (11,8)	0,645
RNFL Sol Temporal	70,90 ± 7,72 70 (3)	75,87 ± 14,20 75,5 (22,8)	0,082
RNFL Sol Süperior	125,85 ± 9,32 124 (9,3)	118,53 ± 15,70 123 (15,8)	**0,005**
RNFL Sol Nasal	72,50 ± 10,09 76 (16,8)	74,62 ± 11,53 74 (19)	0,273
RNFL Sol İnferior	126,83 ± 17,55 122 (9)	116,50 ± 12,94 117 (9,8)	**<0,001**
RNFL Sol Averaj	99,50 ± 8,46 100 (7,5)	96,38 ± 8,76 98 (11)	**0,048**

**Mann Whitney U testi*

3.6.6. Kontrol Grubu ile DVE ve D vitamini Yetersizliği Gruplarının Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubu ile DVE ve D vitamini yetersizliği gruplarının tedavi öncesi sağ ve sol göz OKT-RSLT ölçümleri Çizelge 3.17'de verilmiştir.

Hasta grubundaki hem DVE ve hem de D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,002).

Hasta grubundaki DVE ve D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sol süperior ve sol inferior RSLT kalınlığı değerleri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,021; p=<0,001). Diğer sağ ve sol göz OKT- RSLT değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

DVE ve D vitamini yetersizliği olan gruplar arasında tedavi öncesi sağ ve sol göz tüm kadranlardaki RSLT kalınlığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.17. Kontrol Grubu ile DVE ve D Vitamini Yetersizliği Gruplarının Tedavi Öncesi OKT-RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

OKT-RNFL	Hasta Grubu Tedavi Öncesi (n=60)		Kontrol Grubu (n=60)	p*
	D vit < 12 (n= 39)	D vit 12-20 (n= 21)		
	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	$\bar{X}$ ± SS Medyan (IQR)	
RNFL Sağ Temporal	67,03 ± 6,83 66 (6)	66,52 ± 3,57 67 (6)	74,92 ± 13,31 74,5 (21)	**0,002**[b,c]
RNFL Sağ Süperior	115,59 ± 16,94 121 (10)	117,71 ± 19,78 128 (16,5)	118,68 ± 12,67 121 (16)	0,437
RNFL Sağ Nasal	76,97 ± 12,62 80 (18)	74,76 ± 15,93 64 (23,5)	76,68 ± 10,40 75 (18)	0,517
RNFL Sağ İnferior	119,00 ± 9,98 120 (9)	123,43 ± 12,17 122 (15,5)	117,00 ± 17,87 117 (15,8)	0,254
RNFL Sağ Averaj	95,00 ± 10,51 99 (15)	97,24 ± 9,62 98 (8)	97,20 ± 9,02 98 (11,8)	0,870
RNFL Sol Temporal	71,54 ± 9,36 69 (3)	68,86 ± 6,61 68 (4,5)	75,87 ± 14,20 75,5 (22,8)	0,102
RNFL Sol Süperior	125,56 ± 10,71 125 (7)	126,86 ± 7,75 125 (7)	118,53 ± 15,70 123 (15,8)	**0,021**[b,c]
RNFL Sol Nasal	71,85 ± 10,37 77 (16)	69,67 ± 10,28 64 (14,5)	74,62 ± 11,53 74 (19)	0,136
RNFL Sol İnferior	125,79 ± 16,96 122 (8)	128,81 ± 18,82 128 (13,5)	116,50 ± 12,94 117 (9,8)	**<0,001**[b,c]
RNFL Sol Averaj	98,54 ± 7,97 122 (10)	98,48 ± 8,51 95 (7,5)	96,38 ± 8,76 98 (11)	0,279
a: D vit< 12 ng/ml ile D vit 12-20 ng/ml grupları arasında ***b: D vit< 12 ng/ml ile kontrol grubu arasında*** ***c: D vit 12-20 ng/ml ile kontrol grubu arasında***				

3.6.7. Hasta Grubundaki Olguların D Vitamini Düzeyleri ile OKT-RSLT Ölçümleri Arasındaki Korelasyon Analizi Sonuçları

Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi ve sonrası D vitamini düzeyleri ile sağ ve sol göz OKT-RSLT değerleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Çizelge 3.18'de verilmiştir.

Korelasyon analizi sonuçlarına göre tedavi öncesi ve sonrası sağ ve sol göz tüm kadranlardaki OKT-RSLT değerleri ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (p>0,05).

Tedavi dahilinde verilen D vitamini düzeyi ile tüm sağ ve sol göz OKT-RSLT değerlerindeki değişim miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır (p>0,05).

Çizelge 3.18. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası D Vitamini Düzeyleri ile Sağ ve Sol Göz OKT- RSLT Ölçümleri ve Değişimleri Arasındaki İlişki

OKT-RSLT		D vitamini		
		Tedavi Öncesi*	Tedavi Sonrası#	OKT-RSLT Değişim¶
RNFL Sağ Temporal	r	-0,037	-0,066	-0,116
	p	0,781	0,617	0,376
RNFL Sağ Süperior	r	0,096	-0,051	-0,004
	p	0,466	0,699	0,974
RNFL Sağ Nasal	r	-0,073	0,099	0,096
	p	0,580	0,450	0,467
RNFL Sağ İnferior	r	0,195	0,089	-0,003
	p	0,136	0,499	0,983
RNFL Sağ Averaj	r	0,072	0,075	-0,022
	p	0,584	0,570	0,867
RNFL Sol Temporal	r	-0,121	0,029	0,048
	p	0,359	0,828	0,716
RNFL Sol Süperior	r	-0,074	0,133	-0,063
	p	0,573	0,312	0,634
RNFL Sol Nasal	r	-0,082	0,110	0,066
	p	0,536	0,401	0,614
RNFL Sol İnferior	r	0,062	-0,143	-0,048
	p	0,639	0,275	0,718
RNFL Sol Averaj	r	-0,055	0,142	0,061
	p	0,679	0,278	0,642
Spearman korelasyon analizi, r; korelasyon katsayısı				

**: Tedavi öncesi D vitamini düzeyi ile RSLT kalınlıkları arasındaki korelasyon analizi*
#: Tedavi sonrası D vitamini düzeyi ile RSLT kalınlıkları arasındaki korelasyon analizi
¶: Tedavi sonrası D vitamini düzeyi değişikliği ile RSLT kalınlığı değişiklikleri arasındaki korelasyon analizi

4. TARTIŞMA

D vitamini, Ca dengesini düzenlemedeki geleneksel rolüne ek olarak çeşitli biyolojik fonksiyonlarda önemli rol oynadığı bilinen çok fonksiyonlu bir hormondur. DVE'nin iskelet sistemi ve kemik mineralizasyonu bozukluğu dışında diğer biyolojik etkileşimleri nedeniyle son yıllarda birçok hastalıkla ilişkilendirildiği bilinmektedir (Hollick, 2004; Heaney, 2003 ve Hollick, 2005b). Nöroprotektif ve nöromodülatör etkisinin de olduğu gösterilen D vitamini biyolojik işlevini sadece hücresel süreçleri doğrudan etkileyerek değil, aynı zamanda VDR'leri aracılığıyla gerçekleştirir (DeLuca ve ark., 2013). İmmünhistokimyasal boyalarla santral sinir sisteminin birçok yerinde olduğu gibi gözün bileşenleri üzerinde de VDR'lerin olduğu gösterilmiştir (Johnson ve ark., 1995). D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar DVE'nin göz üzerinde de çeşitli olumsuz etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Reseptör ve D vitamini düzenleyici enzimlerin göz içinde üretildiğinin gösterilmesiyle beraber oküler doku ve patolojileri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar önem kazanmıştır. Göz sağlığının idamesinde D vitamininin önemli olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Reins ve McDermott, 2015). Ancak çocukluk çağında DVE'nin göz üzerindeki etkilerini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıdır (Kaur ve ark., 2011 ve Albert ve ark., 2007). D vitamininin hücre kültürlerinde anjiyogenezisi azalttığı ve oksijenin indüklediği iskemik retinopatiyi önlediği gösterilmiştir (Bernardi ve ark., 2002 ve Albert ve ark., 2007). D vitamininin anjiogenez ve kollajen sentezindeki rolü göz önüne alındığında, bu vitaminin çocukluk çağında retina ve maküla gelişiminde ve hastalıkların patogenezindeki etkilerinin araştırılmasının gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Çalışmamız randomize prospektif bir çalışma olup DVE saptanan 3-18 yaş aralığındaki çocuklarda RSLT kalınlığının OKT ile değerlendirilmesi ve D vitamini tedavisinin RSLT'deki incelme üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Yukarıda belirtildiği üzere, erişkin yaş grubunda DVE olgularında göz bulgularındaki değişiklikleri araştıran çalışmalar mevcut olmakla birlikte, çocukluk yaş grubunda DVE ile RSLT'nin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Çocuklarda D vitamini tedavisinin retina bulgularında yapacağı olası değişikliğin değerlendirildiği ilk çalışma olması da çalışmamızın bir diğer önemli özelliğidir. Çalışmamıza dâhil edilen 60 hasta çocuk hasta grubunu, 60 sağlıklı çocuk ise kontrol grubunu oluşturmuş olup serum 25(OH)D vitamini değerleri ile OKT tekniği ile ölçülen RSLT kalınlığı verileri gruplar arasında karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

4.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Sosyodemografik ve Antropometrik Özelliklerinin Analizi

Literatürde hem çocukluk yaş grubunda hem de erişkinlerde DVE'nin kızlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Demiral ve ark., 2016 ve Hekimsoy ve ark., 2010). Demiral ve ark. (2016) endokrin polikliniğine başvuran çocuklarda D vitamini düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında DVE'nin kızlarda erkeklerden daha sık görüldüğünü saptamışlardır (%66'ya karşılık %33,6). Topal ve ark. (2018) Erzincan bölgesindeki çocukların D vitamini seviyelerini değerlendirdikleri araştırmalarında kızlarda %52,1 ile erkeklerden daha sık görüldüğünü desteklemişlerdir. Araştırmamızda DVE olan hasta grubunun %66,7'sini ise kızların oluşturduğu gözlenmiştir.

Saggese ve ark. (2018) DVE prevelansının 1-6 yaş, 7-14 yaş ve 15-18 yaş gruplarında sırasıyla %4-7, %1-8 ve %12-40 arasında değişmekte olduğunu, DVE açısından sadece süt çocuklarının değil aynı zamanda adölesanların da değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. İran'da yapılan bir çalışmada, 9-18 yaş arası çocuklarda %81 (388/477) oranında çok yüksek bir DVE prevalansı bildirilmiştir (Saki ve ark., 2015). Güney Kore'de 6-12 yaş arası çocuklarda yapılan bir araştırmada; çocukların %59'unun (195/330) DVE tanısına sahip olduğu (Roh ve ark., 2016) belirlenmişken, ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Andıran ve ark. (2012) 0-16 yaş arası Türk çocuklarında DVE prevalansını %40 (176/440) olarak açıklamışlardır. Dolayısıyla epidemiyolojik çalışmalar ergenlerin DVE açısından yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (Vierucci ve ark., 2014). Benzer olarak çalışmamızda da D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan hasta grubunun %43,3'ünü (26/60) 12 yaş üstü çocukların oluşturduğu saptanmıştır. D vitamini düzeyinin 12 ng/mL'nin altında olduğu DVE grubunun da %51,2 (20/39) ile çoğunluğunu yine 12 yaş üstü çocukların oluşturduğu dikkati çekmektedir.

Gestasyonel DVE'nin fetal intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, abortus ve düşük doğum ağırlığı gibi riskleri taşıması ve çocukluk çağı obezitesine yatkınlığa neden olması dikkate alınarak gebelikteki DVE'nin ilişkili olabileceği potansiyel risk faktörleri araştırılmıştır (Woon ve ark., 2019). Woon ve ark. (2019) çalışmalarına dahil ettikleri gebelerin %81,7'sinin üçüncü basamak eğitim düzeyine, %52,3'ünün orta düzeyde aylık gelir seviyesine (4000-10000 TL) sahip olduğunu saptamışlar, DVE ile gebelerin eğitim düzeyi ve aylık hane geliri arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Beer ve ark. (2020), annenin eğitim düzeyi ile çocuklarda görülen DVE sıklığı arasında ve gebelerin eğitim düzeyi ile gebelerin D vitamini düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunduğunu belirterek yüksek sosyoekonomik düzeyin göstergeleri ile DVE arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Sudi Arabistan'da 578 gebe ile yapılan bir çalışmada yüksek eğitim düzeyinin DVE'ye karşı koruyucu etkisinin olduğu belirtilmiştir (Al- Musharaf ve ark., 2018). Bu çalışmada DVE olmayanların %71,3'ünün üniversite mezunu olduğu ve ev kadınlarının %69,8'inin DVE'sinin olduğu bildirilmiştir (Al- Musharaf ve ark.,

2018). Düşük gelir düzeyli ailelerdeki düşük eğitim düzeyine sahip gebe ev kadınlarında DVE'nin daha sık görülmesinin kısmen bu gruptaki farkındalık eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu gözlem, daha önce, eğitim düzeyi düşük gebe kadınlara kıyasla daha yüksek eğitim düzeyine sahip gebe kadınlar arasında daha yüksek D vitamini düzeylerini saptayan çalışmalarda da vurgulanmıştır (Fenina ve ark., 2016).

Çalışmamızda anne ve babaların eğitim durumu değerlendirildiğinde çoğunluğun lise ve üniversite mezunu olduğu görülmektedir. D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan hasta grubunun %55'inin (33/60) üniversite mezunu olduğu görülmüştür. Tüm olguların babalarının %91,7'sinin (110/120) üniversite mezunu geri kalanının da lise mezunu olduğu görülmüştür. Gruplar arası serum 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında anne eğitim düzeyi ve baba eğitim düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Diğer yandan, çalışmamızda tüm çocukların %77,5'inin (93/120), hasta grubunun %75'inin kontrol grubunun ise %80'inin ailesinin aylık gelir düzeyinin 5000 TL üzeri olduğu tespit edilmiştir. Gelir düzeyi ile anne ve baba eğitim düzeylerinin yüksek olması çalışmamızın yürütüldüğü hastanenin yerleşiminin sosyokültürel ve sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin ikamet ettiği bir bölgede olmasına bağlanmıştır. Gelir düzeyi ve eğitim durumu açısından D vitamini düzeylerinde farklılık bulunmaması genel olarak çalışmamızdaki ebeveynlerin eğitim düzeyinin ve gelir düzeyinin yüksek olması ile açıklanabilir.

DVE olan hastalarda antropometrik bulguların incelenmesinde; hastalarda fazla kiloluk ve obezitenin önemli bir bulgu olduğu gözlenmiştir. D vitamininin yağda çözünen bir vitamin olması nedeniyle yağ dokusunda depolanması sonucu obez çocuk ve adölesanlarda DVE görülme sıklığının daha yüksek olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Fu ve ark.,2020; Ghergherech ve ark., 2012 ve Turer ve ark., 2013). Vierucci ve ark. (2013) İtalyan pediatrik hasta popülasyonunda DVE'nin sıklığını değerlendirdikleri geniş serili çalışmalarında; aşırı kilolu ve obez olgularda

DVE'nin beş kat oranda artmış olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda önceden obezite tanısı almış hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm olguların VKİ 14 ile 23 arasında değişmekte olup ortalaması 17,91±2,69 olarak bulunmuştur. Olguların RVKİ ise 0,81 ile 1,12 arasında değişmekte olup ortalaması 0,99±0,07'dir. Diğer yandan, hasta grubundaki olguların VKİ ve RVKİ değerleri sırasıyla 18,68±2,56 ve 1,04±0,05; kontrol grubundaki olguların VKİ ve RVKİ değerleri ise sırasıyla 17,15±2,62 ve 0,94±0,06 olarak saptanmıştır. Literatür verileriyle uyumlu olarak hasta grubundaki olguların VKİ ve RVKİ değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca D vit<12 ng/mL olan DVE olgularının VKİ değerleri D vit düzeyi 12-20 ng/mL arasında olan D vitamini yetmezliği grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olarak bulunmuştur. Hem D vit<12 ng/mL olan olguların hem de D vit 12-20 ng/mL olan olguların RVKİ değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular fazla kilolu ya da obez hastalarda DVE sıklığının yüksek olduğunu gösteren çalışmaları destekler niteliktedir.

Vierucci ve ark. (2013) çalışmalarında serum 25(OH)D seviyeleri ile VKİ arasında negatif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaları destekler nitelikte olmak üzere çalışmamızda da 25(OH)D vitamini ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve düşük derecede ters yönlü korelasyon, 25(OH)D vitamini ile RVKİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede ters yönlü korelasyon belirlenmiştir. Bir diğer deyişle, hastaların VKİ değerleri arttıkça serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Gruplar arasında inceleyecek olursak hem D vit<12 ng/ml olan DVE olgularında hem de D vit 12-20 ng/ml olan D vitamini yetmezliği olgularında aynı şekilde 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta derecede ters yönlü korelasyon olduğu saptanmıştır. Bunun tersine, kontrol grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ ve RVKİ arasında korelasyon olmadığı gözlenmiştir. Bulgularımız fazla kilolu ya da obez hastalarda DVE'nin sık görüldüğünü bildiren çalışmaları desteklemektedir.

4.2. Serum 25(OH)D Vitamini Düzeylerinin Analizi

DSÖ, DVE olan çocuklarda; 2000 IU/gün ya da 50000 IU/hafta 6-8 hafta süreyle D vitamini verilmesini önermekte, devamında serum D vitamini seviyesini 30 ng/ml'nin üzerinde tutabilmek için 600-1000 IU/gün idame tedavisine devam edilmesini önermektedir (Holick ve ark., 2011). Kuchay ve ark. (2016), sosyoekonomik düzeyi düşük 9-12 yaş aralığındaki 118 çocuğu dahil ettikleri çalışmalarında olguların %45,2'sinin başlangıçta 10 ng/ml'den az serum 25(OH)D düzeyine sahip olduğunu göstermişlerdir. 12 ay boyunca ayda tek sefer 60.000 IU'luk (günde 2000 IU'ya eşdeğer) kolekalsiferol ile oral D vitamini takviyesinden sonra, başlangıçtaki ortalama 25(OH)D seviyesinin 12.04±5.27 ng/mL'den, 32.6±7.05 ng/mL'ye önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Ayrıca hastaların hiçbirinde hiperkalseminin gelişmediğini göstermişler ve dolayısıyla dozun etkili olduğu kadar güvenli olduğunu da ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda DVE ve D vitamini yetersizliği saptanan çocuklara 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin 6 hafta süreyle uygulanması ve tedavi bitiminden sonra da 600 IU/gün dozunda koruyucu dozda D vitamini verilmesine devam edilmesi planlanarak uygulanmıştır. Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi D vitamini ortalaması 10,93±3,60 iken tedavi sonrası D vitamini ortalamasının 23,78±2,70'e yükseldiği görülmüştür. Verilen tedavi ile D vitamini düzeylerinin normal sınır kabul edilen 20 ng/ml'nin üzerine çıkarılması sağlanmıştır. Ancak yine de bu değerler kontrol grubunun D vitamini ortalamasının altında kalmış olup hasta grubunun tedavi sonrası değerleri ile kontrol grubu D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıktığı gözlenmiştir. Literatürde DVE'de beklenen PTH artışının, 25(OH)D'nin 30 ng/mL'nin altında iken geliştiğini gösteren ve DVE için eşik değerin 30 ng/mL olarak alınmasının önerildiği çalışmalar bulunmaktadır. Bu görüş göz önüne alınırsa tedavi sonrası 6. ayda bakılan serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin, 30 ng/mL'nin üzerine çıkmasının sağlanabilmesi açısından tedavi süresinin daha uzun tutulması tartışmaya açık bir konudur (Han ve ark., 2013).

4.3. Çalışma Gruplarının OKT- RSLT Ölçümlerinin Analizi

4.3.1. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Göz sağlığının idamesinde D vitamininin önemli olduğuna dair kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (Reins ve McDermott, 2015). Fjeldstad ve ark.'ın (2014) vitamin D'nin akson hasarı, demyelinizasyon ve inflamasyona neden olan immün süreçte etkisi olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında; optik nöriti olmayan 76 erişkin multipl skleroz hastasında RSLT kalınlığı OKT ile değerlendirilmiş ve DVE olanların RSLT kalınlığının D vitamini düzeyi normal olanlara göre anlamlı düzeyde azalmış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile DVE'nin multipl skleroz gelişiminde ve hastalık ciddiyetinde artmış risk ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (Fjeldstad ve ark., 2014).

Çocuklarda DVE'nin RSLT kalınlığı üzerine etkisini araştıran çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Ancak demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliğinin etkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (Özkasap ve ark., 2013 ve Turkyilmaz ve ark., 2013). Türkyılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; ortalama yaşları 11.3±2.7 yıl olan demir eksikliği anemisi tanılı 40 çocukta OKT ile peripapiller RSLT kalınlığı ölçüm değerleri sağlıklı 40 çocuktan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve average, süperior ve inferior RSTL kalınlığı anemik grupta kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur. Araştırmacılar glokom veya diğer nöro-oftalmik bozuklukları teşhis etmek için çocuklarda RSLT kalınlığını ölçerken beklenen artışın eşlik edebilecek demir eksikliği anemisi nedeniyle olmayabileceği konusunda oftalmologları uyardıklarını belirtmişlerdir (Turkyilmaz ve ark., 2013). Çalışmamızda demir eksikliği olan olgular sonuçları etkileyebileceği öngörülerek çalışma dışı bırakılmıştır.

Önceki bir çalışmada; 4-17 yaş aralığında 30 talasemi minörlü çocuk ile kontrol grubu arasında RSLT kalınlığı açısından istatistiksel önemli farklılık olmadığı gösterilmiştir (Acer ve ark., 2016). Özkasap ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; vitamin B12 eksikliği olan 66 çocukta süperior RSLT kalınlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p=0.037). Ortalama RSLT kalınlığının hasta grubuna göre kontrol grubunda daha düşük olduğu gösterilmiş ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmamıştır (Özkasap ve ark., 2013). Bizim çalışmamızda DVE dışında vitamin eksikliği olan olgular da çalışma dışı bırakılmıştır.

Önceki çalışmalarda; ortalama RSLT kalınlığının obez çocuklarda sağlıklı çocuklara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Obez çocuklarda ortalama RSLT kalınlığı ile VKİ arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Baran ve ark., 2019). Obezlerde intraoküler basıncın artmış olduğu öne sürülmüş ve bu nedenle daha genç yaşlarda glokom gelişimi için risk teşkil eden bu grupta düzenli oftalmolojik muayene yapılmasının önemi vurgulanmıştır. Çalışmamızda obezite çalışma dışı bırakılma kriterleri arasına alınmıştır.

Güngör ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; erken evre diyabetik retinopatisi olan ve beraberinde DVE eşlik eden 50 hasta ile eksikliği olmayan 50 hasta RSLT kalınlığı açısından karşılaştırıldığında DVE olan grupta RSLT kalınlığında belirgin olarak azalma olduğu gözlenmiştir. D vitamininin optik sinir için nöroprotektif bir fonksiyona sahip olduğu ve düşük D vitamini konsantrasyonlarının RSLT incelmesine neden olabileceği vurgulanmıştır (Gungor ve ark., 2015).

Literatürde DVE'nin RSLT kalınlığı üzerine etkisini araştıran çalışmaların yetişkin yaş grubunda yapılmış olduğu ve çocuklarda RSLT kalınlığını değerlendiren araştırmaların diğer vitamin ya da nutrient eksikliklerinde gerçekleştirildiği

görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda hasta sayıları da kısıtlı tutulmuştur. Bizim çalışmamız 60 hasta ve 60 sağlıklı olgudan oluşan kontrol grubu ile yapılmıştır. Çalışmamızda önemli bir bulgu olarak, hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Inoue ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir çalışmada; optik atrofili hastalarda RSLT'deki incelmeyi ve optik sinir başı mikrodolaşımındaki azalmayı değerlendirmek amacıyla RSLT kalınlıkları ve ortalama bulanıklık oranları ölçülmüştür. Her kadran için RSLT kalınlığını tüm görüntü alanı kalınlığına oranlayarak elde ettikleri değer her iki grup arasında karşılaştırılmış ve RSLT kalınlıklarının ortalama bulanıklık oranlarına benzer şekilde her kadranda sağlıklı göze göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Ancak temporal kadranda oran daha düşük bulunurken süperior ve nasal kadranda temporale göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum optik atrofili gözlerde kan akımının temporal kadranda önemli ölçüde azaldığı, ancak diğer kadranların nispeten korunduğu görüşüne bağlanmıştır. Temporal optik diskte azalmış kan akışı, azalmış temporal RSLT kalınlığı ile ilişkilendirilmiş olup bu azalmanın papillomaküler demette oluşan hasara bağlı olduğunu düşündürmektedir. Papillomaküler demetin anatomik özelliklerinin, onu optik atrofide meydana gelen mitokondriyal disfonksiyon kaynaklı hasara özellikle duyarlı hale getirebildiği vurgulanmıştır (Inoue ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda da RSLT kalınlığının temporal kadranda özellikle daha düşük bulunması bu görüşü destekler niteliktedir. DVE'nin retinada disfonksiyona neden olduğu ve böylece RSLT kalınlığında azalmanın oluştuğu öne sürülebilmektedir.

RSLT kalınlığı, OKT anjiyografi tarafından belgelendiği üzere vasküler doku gibi peripapiller alanda bulunan sinir lifi tabakası miktarı dışındaki faktörlerden etkilenebilmektedir (Allegrini ve ark., 2018). RSLT kalınlığının ırk, yaş, cinsiyet ve anizometropik ambliyopi gibi değişik parametrelerden etkilendiği bildirilmiştir. Ismail ve ark. (2020), Güney Afrikalılarda RSLT kalınlığının normal değerlerini saptamayı amaçladıkları çalışmalarında; siyahi bir Güney Afrika popülasyonunda, SD-OKT ile ölçülen RSLT kalınlığının hem klinik hem de istatistiksel olarak Avrupa

veri tabanından daha kalın olduğunu göstermişler ve bu farkın hastalar arasındaki kan damarı hacmindeki anatomik farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Benzer şekilde, önceki bir çalışmada daha geniş disk alanları olan hastaların daha kalın bir RSLT'ye sahip olduğu gösterilmiştir (Gungor ve ark., 2015). Bu çalışmalara benzer şekilde başka bir çalışmada siyahi hastaların Avrupalı katılımcılara göre daha geniş disk alanlarına sahip oldukları da gösterilmiştir (Oliveira ve ark., 2007).

RSLT kalınlığı ile ilgili farklı çalışmalardan faklı sonuçlar elde edilmesinde birçok sebep rol oynayabilir. Bu nedenler; değişik cihazların kullanılması, farklı klinisyenlerin ölçüm alması, çalışmaya dahil edilen sayının yetersizliği, cinsiyet dağılımındaki eşitsizlikler ve bireysel gelişim faktörlerinin göz ardı edilmesi olabilir. Normal kırma özelliğine sahip gözlerde de RSLT kalınlığının cinsiyetten etkilendiği öne sürülmektedir. Yaş, ırk ve popülasyona göre değişimi inceleyen daha geniş çapta bir araştırmada 18–85 yaş arasındaki 328 hastayı inceleyen Budenz ve ark. (2007) yaş ve ırkla retina sinir lifi kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada artan her bir dekadda retina sinir lifi kalınlığında 2 μm'lik incelme olduğu gösterilmiş ve yaşla birlikte RSLT kalınlığında incelme olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca beyaz ırkta olanların Hispanik ve Asya ırkından olanlara göre daha ince retina sinir lifi kalınlıklarına sahip olduğu tespit edilmiş, buna karşın iki göz arasında anlamlı kalınlık farkı olmadığı ve cinsiyet açısından da ilişki saptamadıkları bildirilmiştir. Bu faktörlerin RSLT kalınlığının önemli belirleyicileri arasında olmadığı, bu nedenle normal RSLT ölçümlerini neyin oluşturduğunu belirlerken dikkate alınmalarına gerek olmadığı vurgulanmıştır (Budenz ve ark., 2007).

Da Pozzo ve ark. (2006), bulgularının yaşla birlikte RSLT kalınlığının inceldiğini öne süren önceki raporları destekler nitelikte olduğunu belirtmişlerdir. Daha önce bildirilenden çok daha az oranda yıllık incelme (0,08 μm, $p < 0,001$) bulmalarını da kullandıkları yöntemin daha hassas ve güvenilir olmasına

bağlamışlardır. Bununla birlikte, 21-85 yaş aralığını değerlendirdikleri çalışmalarında elde ettikleri verilerin, sağlıklı bir gözün ortalama olarak 65 yıllık bir süre içinde toplam RSLT kalınlığının yaklaşık %10'unu kaybettiğini gösterdiğini ifade etmişlerdir. Sonuç olarak, bu bulgunun, klinisyenlerin yaş almayla birlikte oluşan fizyolojik kaybı, erken patolojik RSLT incelmesinden ayırt etmesinde yardımcı olabileceğini vurgulamışlardır.

Alasil ve ark. (2013), 9-86 yaş aralığındaki 190 sağlıklı katılımcıda (%33 erkek) RSLT kalınlığı üzerine yaş, cinsiyet ve ırkın etkisini değerlendirmek amacıyla SD-OKT ile ölçüm gerçekleştirmişlerdir. RSLT kalınlığı ile cinsiyet arasında ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir. Artan her bir dekadda RSLT kalınlığında 1,5 μm'lik incelme olduğu gösterilmiş ve yaşla birlikte RSLT kalınlığında incelme olduğu vurgulanmıştır.

Yaşın kırma kusurları için önemli bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde sağlıklı çocuklarda kırma kusurunun etkisi kontrol edildiğinde yaşın RSLT kalınlığı üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Salchow ve ark., 2006 ve Pawar ve ark., 2014). Benzer şekilde Leung ve ark. (2010), Çinli pediatrik hastalarda RSLT kalınlığının yaşla anlamlı bir korelasyon göstermediğini ayrıca erkek ve kız çocuklarında yakın değerler olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki olguların yaşları ile sağ göz temporal, sağ göz nasal, sol göz temporal, sol göz nasal RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede; sağ göz averaj ve sol göz averaj RSLT kalınlıkları arasında orta derecede ters yönlü ilişki saptanmıştır. Hasta grubundaki olguların yaşları ile sağ göz inferior RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede ters yönlü ilişki bulunmuştur. Sonuç olarak bizim bulgularımız yaş almayla birlikte RSLT kalınlığında incelme olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda D vitamini düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olduğu hasta grubunda tüm bölgelerde ve kontrol grubunda sağ göz inferior, sol göz inferior ve sol göz averaj dışındaki bölgelerde literatürdeki önceki çalışmaları destekler nitelikte RSLT kalınlığı ile cinsiyet arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Kontrol grubundaki erkek olgularda sağ göz inferior, sol göz inferior ve sol göz averaj RSLT kalınlığı değerleri kız olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Literatürde DVE olan erişkin hastalarda RSLT ölçümlerini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır. Literatürde DVE olan pediatrik yaş grubunda yapılmış ilk çalışma olarak çalışmamızda; hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sol süperior ve sol inferior RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sol süperior ve sol inferior kadranları için Ismail ve ark.'ın çalışmalarını destekler şekilde yapısal bir varyasyonun olabileceği, DVE olması nedeniyle kontrol grubuna göre düşük olması beklenirken yüksek çıkmasının klinik anlamının olmadığı düşünülmüştür. Türk popülasyonunun anatomik özelliklerini ve RSLT kalınlığı varyasyonlarını ortaya koymak için farklı yaş gruplarını içeren çok merkezli, değişik bölgelerden katılımların olduğu longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır.

DVE'nin erken evrelerde, maküler bölgede subklinik ve sınırlı nöronal kayıp ile ilişkili olabileceği, SD-OKT ile bu etkinin daha kolay saptanabileceği gözlenmiştir. Daha sonraki nörodejeneratif aşamalarda RSLT'de ek incelme tespit edilebilmektedir (Uro ve ark., 2015). Bizim çalışmamızda da RSLT kalınlığını değerlendirmek için ölçüm yöntemi olarak kullanılan SD-OKT cihazı ile inceleme sonucu temporal kadran dışında diğer kadranlarda anlamlı farklılık bulunmaması hastaların D vitamini düzeylerinin ne zamandan beri düşük seyrettiğinin bilinememesi nedeniyle henüz DVE'nin erken evrelerinde yakalanmış olabileceğini düşündürmüştür.

4.3.2. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası OKT-RSLT Ölçümlerinin Analizi

D vitamini tedavisi verilmesinin retina bulgularında düzelme ile ilgili etkisinin araştırıldığı çalışmalar yetişkin yaş grubundadır. Bu çalışmalardan birinde; optik nörit ve DVE tanısı almış olan 15-38 yaş aralığında yani adölesan ve erişkinlerden oluşan 52 hastada D vitamini tedavisinin RSLT kalınlığına etkisi araştırılmış, bir gruba 50000 IU/hafta D vitamini diğer gruba plasebo verilmiş ve rutin hastalık tedavisine ilaveten D vitamini verilmesinin RSLT kalınlığına önemli düzeyde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Salari ve ark., 2015).

Görme kaybı şikâyeti ile gelen ve öyküsünden 15 yıl önce bariatrik cerrahi geçirdiği öğrenilen 67 yaşında bir erkek hastanın sunulduğu bir olgu sunumunda; düşük A vitamini ve D vitamini düzeyi nedeniyle replasman tedavisi verildiği, tedavinin 1. ayında görme semptomlarının gerilediği ve OKT ile ölçülen makula kalınlığında progresif bir şekilde iyileşme meydana geldiği bildirilmiştir. Vitamin eksikliğinin ve replasmanının retina ve makula kalınlığı üzerinde etkili olduğu rapor edilmiş ve çalışmalarla desteklenmesi gerektiği vurgulanmıştır (Saenz-de-Viteri ve ark., 2016).

Otoimmün üveiti temsil eden bir hayvan modelinde deneysel otoimmün üveit oluşturulmuş ve oral D vitamini tedavisinin deneysel otoimmün üveiti önlediği, gecikmiş tip hipersensitivite yanıtları ve lenf nodu hücreleri tarafından proinflamatuar sitokinlerin antijene özgü üretimi dahil olmak üzere ilişkili immünolojik yanıtları yani interlökin-17 üretimini azalttığı gösterilmiştir (Tang ve ark., 2009). Hastalığın indüksiyonundan yedi gün sonra başlayan kalsitriol uygulamasının, hastalık skorlarını yarı yarıya düşürerek gecikmiş tip hipersensitivite ve sitokin yanıtlarının çoğunu inhibe ettiği görülmüştür. Sadece hastalığı önlemek

değil aynı zamanda kısmen iyileşme de sağlaması nedeniyle VDR agonistlerinin üveit tedavisinde kullanılmasının desteklendiği belirtilmiştir (Tang ve ark., 2009).

Lee ve ark. (2012) yaşlı farelerde sadece altı hafta süreyle uygulanan D vitamininin retina iltihabını ve amiloid birikimi seviyelerini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Farelerin ayrıca retinal makrofaj sayılarında önemli azalmalara ve morfolojilerinde belirgin kaymalara sahip olduğu gösterilmiş ve bu değişikliklerin D vitamininin yaşa bağlı görsel düşüşün hızını yavaşlatmanın bir yolu olduğunu gösterdiği vurgulanmıştır (Lee ve ark., 2012).

Başka bir erişkin çalışmasında da yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda azalmış makula kalınlığı ile DVE arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve makula dejenerasyonunda D vitamini tedavisi önerilerinde bulunulması için bu çalışmanın bir temel oluşturduğu öne sürülmüştür (Graffe ve ark., 2014).

Çalışmamızda önemli bir bulgu olarak, hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ göz averaj, sol göz temporal, sol göz nasal ve sol göz averaj RSLT kalınlığı değerlerinin tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca sağ göz temporal kadran RSLT kalınlığında tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış olduğu görülmektedir. Bu bulgular DVE olan çocuklarda D vitamini tedavisi verilmesinin RSLT kalınlığında artışa neden olduğunu göstermekte olup literatürde çocuk yaş grubunda ilk kez saptanan bir bulgudur. Çalışmamız ile çocuklarda DVE'nin yerine konmasının RSLT üzerine olumlu etkisinin olabileceği, hatta daha yüksek D vitamini düzeylerine ulaşıldıkça diğer kadranlardaki kalınlıklarda da artış gözlenebileceği öngörülmüştür. Bu etkinin ortaya konması için daha fazla sayıda çocuğun dahil edildiği, tedavi süresinin daha uzun olduğu ve farklı tedavi planlarının uygulandığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamız gelecekte yapılacak buna benzer çalışmalar için öncü niteliği taşımaktadır.

4.3.3. Kontrol Grubu ile Hasta Grubunun Tedavi Sonrası OKT- RSLT Ölçümlerinin Analizi

Literatürde D vitamini tedavisinin RSLT kalınlığı üzerine etkisini değerlendirmek için tedavi sonrası ile kontrol grubunu karşılaştıran erişkin ya da çocuk grubunda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu karşılaştırmayı yapan literatürdeki ilk çalışmadır.

Salchow ve ark. (2006), 4-17 yaş arasında (9,7 ± 2,7 yıl) 92 sağlıklı çocukta OKT ile RSLT kalınlıklarını değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama global RSLT kalınlığını 107,0 ± 11,1 μm (78,1–134,6) olarak bildirmiştir. RSLT nasalde daha ince (83,0±18,0 μm) ve temporal bölgede en ince (72,5±13,4 μm) saptanmıştır. Pawar ve ark. (2014), da 5-17 yaş aralığındaki Hintli pediatrik popülasyonda benzer şekilde RSLT kalınlığını nasalde daha ince ve temporal bölgede en ince saptamıştır. Aynı yaş grubunun dahil edildiği çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak hem sağ hem de sol göz için sağlıklı çocuklardan oluşan kontrol grubunda ve tedavi sonrası D vitamini düzeyi normal kabul edilen seviyelere gelen hasta grubunda nasalde daha ince (76,68±10,40 μm,74,62 ±11,53 μm; 77,63±13,45 μm, 72,50±10,09, sırasıyla) ve temporal bölgede en ince (74,92±13,31 μm,75,87 ±14,20 μm; 66,93±6,12 μm, 70,90±7,72, sırasıyla) saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ temporal RSLT kalınlığı değerinin kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası D vitamini düzeyleri normal sınır olarak kabul edilen 20 ng/ml düzeyinin üzerine ulaşsa da kontrol grubu ortalamasına göre (27,5) tedavi sonrasının ortalamasının (23,20) düşük kaldığı görülmektedir. Kontrol grubu D vitamini düzeyleri ile tedavi sonrası D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir. Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ temporal RSLT kalınlığının kontrol grubundaki olgulara göre daha

düşük olarak saptanması tedaviye rağmen D vitamini düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunun düzeylerine gelememesi ile açıklanabilir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin önemli olduğu ve uzun sürdüğü durumlarda RSLT kalınlığındaki bozulmanın düzelmesinin zaman alacağını gösteren bir bulgu olarak da düşünülebilir.

4.3.4. Kontrol Grubu ile DVE ve D vitamini Yetersizliği Gruplarının Tedavi Öncesi OKT- RSLT Ölçümlerinin Analizi

Öner ve ark. (2013) düşük D vitamini düzeyinin RSLT kalınlığına etkisini incelemek için 40 premenapozal kadından oluşan hasta grubunu sağlıklı grup ile karşılaştırmışlardır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi 25(OH)D vitamini düzeyi; <12 ng/mL olanlar DVE; 12-20 ng/mL arasında olanlar ise D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada her dört kadranda ve ortalama olarak peripapiller RSLT kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığının kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunduğu daha önce tartışılmıştır. Hasta grubundaki olgular D vitamini düzeyine göre DVE ve D vitamini yetersizliği olarak iki gruba ayrılmış ve DVE'nin derinliğinin RSLT kalınlığındaki incelme üzerine etkisi araştırılmak istenmiştir. Bunun için hem iki grup kendi arasında hem de tek tek kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. DVE ve D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. DVE ve D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sağ ve sol göz tüm kadranlardaki RSLT kalınlığı değerleri arasında Öner ve ark.'ın çalışmasına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Serum D vitamini düzeyleri ile RSLT kalınlığı arasında bir ilişki olduğu bilinmekle birlikte bu ilişkiyi daha iyi tanımlayabilmek için farklı D vitamini düzeylerine sahip daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği ileri çalışmaların yapılmasının gerekliliği düşünülmüştür.

4.3.5. Hasta Grubundaki Olguların D Vitamini Düzeyleri ile OKT- RSLT Ölçümleri Arasındaki Spearman Korelasyon Analizinin Değerlendirilmesi

Özkasap ve ark. (2013) vitamin B12 eksikliği olan grupta ortalama ve süperior RSLT kalınlığı ile vitamin B12 düzeyleri arasında önemli düzeyde korelasyon saptamışlardır (r_1 =0.353, p_1 <0.004 and r_2 =0.416, p_2 = 0.001, sırasıyla). Türkyılmaz ve ark. (2013) demir eksikliği anemisinin RSLT kalınlığı üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında; anemik grupta hemoglobin düzeyleri ile average, süperior, inferior ve temporal RSTL kalınlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir. Talasemi minörlü çocukların dahil edildiği bir diğer çalışmada ise hemoglobin değerleri ile RSLT kalınlığı arasında korelasyon görülmediği bildirilmiştir (Acer ve ark., 2016).

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, erken evre diyabetik retinopatisi olan ve beraberinde DVE'nin eşlik ettiği hasta grubu DVE nin eşlik etmediği hasta grubu ile karşılaştırıldığında sağ ve sol göz ortalama RSLT kalınlığı ile D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandığı belirtilmiştir (Gungor ve ark., 2015).

Öner ve ark. (2013) düşük D vitamini düzeyinin RSLT kalınlığına etkisini inceledikleri ve RSLT kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulamadıklarını belirttikleri erişkin çalışmalarında aynı zamanda tüm kadranlarda D vitaminin düzeyi ile RSLT kalınlığı arasında korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir. Benzer olarak, çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası D vitamini düzeyleri ile tüm tabakalarda RSLT kalınlıkları arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Ayrıca D vitamini tedavisi verilmesi sonucu D vitamini düzeyindeki artış ile RSLT kalınlığındaki değişiklik arasında da herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu durum tedavi sonrasında ulaşılan D vitamini düzeylerinin bazı kadranlarda tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı

oranlarda RSLT kalınlığında artışa neden olsa da bu artışın korelasyonu gösterecek yeterli yükseklikte olmaması ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda DVE olan çocuklarda D vitamini düzeyi normal olan sağlıklı çocuklara göre RSLT kalınlığında incelme olduğu saptanmış ve D vitamini tedavisi ile bu RSLT kalınlığında artış olduğu gözlenmiştir. Çalışmamız literatürde DVE olan çocuk yaş grubunda RSLT'deki değişiklikleri gösteren ilk çalışma olup gelecekte yapılması düşünülen çalışmalar için öncü bir çalışmadır. DVE olan çocuklarda D vitamini düzeyi normal olan sağlıklı çocuklara göre RSLT'deki değişiklikleri gösterecek ve DVE'nin düzeltilmesinin bu değişiklikler üzerine olan etkilerini ortaya koyacak yeni çok merkezli, kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda çalışmamız D vitamini desteğinin çeşitli oküler hastalıkların tedavisi için yeni bir terapötik yaklaşım sağlayabileceğini gösteren bir çalışma olup özellikle çocuklarda güvenli ama etkili konsantrasyonu değerlendirmek için yeni çalışmalara gereksinim olduğuna dikkat çekmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma randomize kontrollü prospektif bir çalışmadır. Çalışmanın amacı; D vitamini eksikliği saptanan 3-18 yaş aralığındaki çocuklarda retina sinir lifi tabakası kalınlığının optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi ve D vitamini tedavisinin retina sinir lifi tabakasındaki incelme üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır. Bu çalışma, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 60 hasta ve 60 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 120 katılımcı ile tamamlanmıştır. Çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

1. Çalışmaya katılan tüm olguların 42'si (%35) erkek, 78'i (%65) kızdır. Olguların yaşları 3 ile 17 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 10,33±3,88 yıldır. Olguların 26'sı (%21,7) 3-6 yaş, 39'u (%32,5) 7-11 yaş ve 55'i (%45,8) 12 yaş ve üzerindedir.
2. Olguların VKİ 14 ile 23 arasında değişmekte olup ortalaması 17,91±2,69'dur. Olguların RVKİ ise 0,81 ile 1,12 arasında değişmekte olup ortalaması 0,99±0,07'dir.
3. Olguların 27'sinin (%22,5) aile aylık geliri 2500-5000 TL arasında iken 93'ünün (%77,5) 5000 TL üzeridir.
4. Olguların annelerinin eğitim düzeyi değerlendirildiğinde, 11'inin (%9,2) ilköğretim, 46'sının (%38,3) lise ve 63'ünün (%52,5) üniversite mezunu olduğu, babalarının eğitim düzeyi değerlendirildiğinde ise 10'unun (%8,3) lise ve 110'unun (%91,7) üniversite mezunu olduğu saptanmıştır.
5. Hasta grubundaki olguların 20'si (%33,3) erkek, 40'ı (%66,7) kızdır. Kontrol grubundaki olguların ise 22'si (%36,7) erkek, 38'i (%63,3) kızdır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
6. Hasta grubundaki olguların yaşları 4 ile 16 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 10,15±3,61 yıldır. Kontrol grubundaki olguların yaşları ise 3 ile 17 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 10,50±4,16 yıldır. Hasta ve kontrol grubundaki olguların yaşları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

7. Hasta grubundaki olguların VKİ ve RVKİ değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,001; p<0,001).
8. Hasta ve kontrol grupları arasında aile aylık geliri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
9. Hasta ve kontrol grupları arasında anne eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.
10. Hasta ve kontrol grupları arasında baba eğitim düzeyi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.
11. Çalışmaya katılan tüm çocukların 25(OH)D düzeyi ortalaması 19,59±9,23 ng/mL olarak belirlenmiştir.
12. Kontrol grubunun serum 25(OH)D vitamini düzeyi ortalaması 28,25±2,48 ng/mL olarak belirlenmiştir. Hasta grubunda 25(OH)D düzeyi <12 ng/mL olan DVE olgularının ortalaması 8,81±1,75 ng/mL iken, 25(OH)D düzeyi 12-20 ng/mL olan D vitamini yetersizliği olgularının ortalaması ise 14,87±2,72 ng/mL olarak saptanmıştır.
13. Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi serum 25(OH)D düzeyi ortalaması 10,93±3,6 ng/mL iken tedavi sonrasında ortalama 23,78±2,7 ng/mL ile artmış olduğu saptanmıştır.
14. D vitamini düzeyinin 12 ng/mL'nin altında olduğu DVE grubunda en yüksek oranda hasta sayısını (%36,4) 12 yaş üstü çocukların oluşturduğu dikkati çekmektedir.
15. DVE ve D vitamini yetersizliği grupları arasında serum 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ailelerin aylık gelir düzeyi, anne eğitim düzeyi ve baba eğitim düzeyine göre anlamlı farklılık bulunmamıştır.
16. DVE grubunda VKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001). D vit<12 ng/mL olan olguların (DVE) VKİ değerleri D vit düzeyi 12-20 ng/mL arasında olan gruba (D vitamini yetersizliği) göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Her iki grubun olgularının RVKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

17. Çalışmaya katılan tüm olguların 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ arasında anlamlı ve düşük derecede ters yönlü korelasyon saptanmıştır. 25(OH)D vitamini ile RVKİ arasında ise anlamlı ve orta derecede ters yönlü korelasyon belirlenmiştir.
18. Hem DVE olan olgularda hem de D vitamini yetersizliği olan olgularda 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ arasında anlamlı ve orta derecede ters yönlü korelasyon saptanmıştır. Diğer yandan, kontrol grubunda 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ ve RVKİ arasında korelasyon saptanmamıştır.
19. Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,001$).
20. Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sol süperior ve sol inferior RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,006$; $p<0,001$). Diğer sağ ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
21. Kontrol grubundaki erkek olgularda sağ göz inferior, sol göz inferior ve sol göz averaj RSLT kalınlığı değerleri kız olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,020$; $p=0,026$ ve $p=0,012$).
22. Kontrol grubunda, diğer sağ göz ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından erkek ve kız olgulara göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
23. Hasta grubunda sağ göz ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından erkek ve kız olgular arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.
24. Kontrol grubundaki olguların yaşları ile sağ göz temporal, sağ göz nasal, sol göz temporal, sol göz nasal RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede; sağ göz averaj ve sol göz averaj RSLT kalınlıkları arasında orta derecede ters yönlü korelasyon bulunmaktadır. Kontrol grubunda diğer kadranlardaki OKT-RSLT kalınlıkları ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.
25. Hasta grubundaki olguların yaşları ile sağ göz inferior RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede ters yönlü korelasyon bulunmaktadır. Hasta grubunda diğer tüm kadranlardaki OKT-RSLT kalınlıkları ile yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

26. Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ göz averaj, sol göz temporal, sol göz nasal ve sol göz averaj RSLT kalınlığı değerleri tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,001$ ve $p=0,013$).
27. Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sol göz süperior RSLT kalınlığının tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($p=0,033$).
28. Hasta grubundaki olguların tedavi sonrasında sağ göz temporal, sağ göz superior, sağ göz nasal, sağ göz inferior ve sol göz inferior OKT-RSLT değerleri açısından tedavi öncesine göre anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bununla birlikte, sağ göz temporal kadran RSLT kalınlığında tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$).
29. Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,001$).
30. Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sol süperior, sol inferior ve sol averaj RSLT kalınlığı değerleri kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,001$ ve $p=0,048$).
31. Diğer sağ ve sol göz OKT-RSLT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
32. Hasta grubundaki hem DVE hem de D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,002$).
33. Hasta grubundaki DVE ve D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sol süperior ve sol inferior RSLT kalınlığı değerleri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,021$; $p=<0,001$). Diğer sağ ve sol göz OKT- RSLT değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.
34. DVE ve D vitamini yetersizliği olan gruplar arasında tedavi öncesi sağ ve sol göz tüm kadranlardaki RSLT kalınlığı değerleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
35. Tedavi öncesi ve sonrası sağ ve sol göz tüm kadranlardaki OKT-RSLT değerleri ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

36. Tedavi dahilinde verilen D vitamini düzeyi ile tüm sağ ve sol göz OKT-RSLT değerlerindeki değişim miktarı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; DVE iskelet sistemi ve kemik mineralizasyonu bozukluğu dışındaki diğer biyolojik etkileşimleri nedeniyle birçok hastalıkla ilişkilendirildiği gibi göz üzerinde de çeşitli etkilere neden olabilmektedir. Çalışmamızda, DVE olgularının tedavi öncesi temporal RSLT kalınlığı sağlıklı çocuklara göre düşük saptanmıştır. Bu durum DVE'nin retinada disfonksiyona yol açarak özellikle temporal kadranda RSLT kalınlığında incelmeye neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yaş almayla birlikte RSLT kalınlığında incelme olduğu görülmüştür. Bu bulgular göz önüne alındığında; klinisyenler yaş almayla birlikte oluşan fizyolojik kaybı dikkate almalı ve erken patolojik RSLT incelmesinden ayırt edebilmelidirler. Çalışmamız ile çocuklarda D vitamini eksikliğinin yerine konmasının RSLT üzerine olumlu etkisinin olabileceği, hatta daha yüksek D vitamini düzeylerine ulaşıldıkça diğer kadranlardaki kalınlıklarda da artış gözlenebileceği öngörülmüştür. Bu etkinin ortaya konması için daha fazla sayıda çocuğun dahil edildiği, tedavi süresinin daha uzun olduğu ve farklı tedavi planlarının uygulandığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. RSLT kalınlığının ırklar arasında farklılık gösterdiği göz önüne alındığında çalışmamız Türk popülasyonunun anatomik özelliklerini ve RSLT kalınlığı varyasyonlarını ortaya koymak için farklı yaş gruplarını içeren çok merkezli, değişik bölgelerden katılımların olduğu longitudinal çalışmalar için öncü niteliği taşımaktadır.

ÖZET

D Vitamini Eksikliği Olan Çocuklarda Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi ve D Vitamini Tedavisinin Bulgular Üzerine Etkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; DVE'nin kemik mineralizasyon bozukluğu dışında diğer biyolojik etkileşimleri nedeniyle birçok hastalıkla ve bu hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirildiği bilinmektedir. Vitamin D bağlayıcı reseptör ve vitamin D düzenleyici enzimlerin göz içinde üretildiğinin araştırmalarda saptanmasıyla birlikte oküler doku ve bu dokunun patolojileri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar önem kazanmıştır. Gözün yapısının ve görme fonksiyonunun bu vitamin eksikliği nedeniyle etkilenebileceği öne sürülmekte olup göz sağlığının idamesinde D vitamininin önemli olduğuna dair kanıtlar da gün geçtikçe artmaktadır. Literatür verilerinde erişkinlerde yapılmış çalışmalar olmasına karşın, DVE olan çocukluk yaş grubunda göz ve retina sinir lifi tabakasının (RSLT) değerlendirildiği ya da çocuklarda D vitamini tedavisi verilmesinin retina bulgularında düzelme üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızdaki amacımız; serum 25(OH)D düzeyleri normal ve düşük olan çocuklarda retina sinir lifi tabakası kalınlığının optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmesi ve DVE olan çocuklarda D vitamini tedavisinin retina sinir lifi tabakasında incelme üzerine olan etkisinin saptanmasıdır.

Çalışmamız randomize kontrollü prospektif bir çalışma olup çocukluk döneminde DVE tanısı alan çocukları ve aynı yaş grubundan sağlıklı çocukları kapsamaktadır. Bu çalışma Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Göz Hastalıkları Anabilim Dallarında 1 Mayıs 2020 ile 31 Ekim 2020 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışma; araştırmaya alınma kriterlerine uyan hasta grubunda 60 hasta ve kontrol grubunda 60 sağlıklı çocuk olmak üzere toplam 120 katılımcı ile tamamlanmıştır. 25(OH)D vitamini düzeyi <12 ng/mL olan çocuklar DVE tanısı konularak ve 12-20 ng/mL arasında olan çocuklar ise D vitamini yetersizliği tanısı konularak "hasta grubu"na alınmıştır. Bu çocuklara 2000 IU/gün D vitamini tedavisinin 6 hafta süreyle uygulanması ve tedavi bitiminden sonra da 600 IU/gün dozunda koruyucu dozda D vitamini verilmesine devam edilmesi planlanmıştır. Hasta grubundaki bu çocukların başlangıç oftalmolojik muayeneleri Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniği'nde yapılmış ve detaylı oftalmolojik muayeneleri ve SD-OKT cihazı ile RSLT kalınlıklarının ölçümü gerçekleştirilmiştir. 25(OH)D vitamini düzeyi ≥ 20 ng/mL olarak bulunan çocuklar "kontrol grubu"na alınmıştır. Tüm katılımcıların detaylı oftalmolojik muayenesi ve SD-OKT cihazı ile RSLT kalınlıklarının ölçümü gerçekleştirilmiştir. Hasta grubunda olan ve D vitamini tedavisi başlanan hastaların tedavi sonrası 6. ayının bitiminde serum 25(OH)D vitamini düzeyi analiz edilmiş, göz muayeneleri ve SD-OKT cihazı ile RSLT kalınlığı ölçümleri tekrar edilmiştir. OKT ölçümlerinde Cirrus HD-OKT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Software 8.1.0.117) cihazı kullanılarak 'Optic Disc Cube 200x200' modunda ölçümler yapılmış ve RSLT sonuçları değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır.

Çalışmada DVE grubunu ve kontrol grubunu oluşturan çocukların yaşları, cinsiyetleri, aile aylık geliri ve anne ve baba eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DVE grubunda en yüksek oranda hasta sayısını (%36,4) 12 yaş üstü

çocukların oluşturduğu dikkati çekmektedir. Hem VKİ hem de RVKİ değerlerinin kontrol grubuna göre hasta grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,001; p<0,001). Çalışmaya katılan tüm olguların 25(OH)D vitamini düzeyi ile VKİ arasında anlamlı ve düşük derecede ters yönlü korelasyon saptanmıştır. 25(OH)D vitamini ile RVKİ arasında ise anlamlı ve orta derecede ters yönlü korelasyon belirlenmiştir. Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi serum 25(OH)D düzeyi ortalaması 10,93±3,6 ng/mL iken tedavi sonrasında ortalama 23,78±2,7 ng/mL bulunmuştur. Artış görülmesine karşın tedavi sonrası değerlerin kontrol grubunun ortalamasından düşük olduğu saptanmıştır. Hasta grubundaki olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001). Sol süperior ve sol inferior RSLT kalınlığı değeri ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,006; p<0,001). Kontrol grubundaki olguların yaşları ile sağ göz temporal, sağ göz nasal, sol göz temporal, sol göz nasal RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede; sağ göz averaj ve sol göz averaj RSLT kalınlıkları arasında orta derecede ters yönlü korelasyon bulunmaktadır. Hasta grubundaki olguların yaşları ile sağ göz inferior RSLT kalınlıkları arasında düşük derecede ters yönlü korelasyon bulunmaktadır. Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sağ göz averaj, sol göz temporal, sol göz nasal ve sol göz averaj RSLT kalınlığı değerleri tedavi öncesi değerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0,001; p=0,002; p=0,001 ve p=0,013). Hasta grubundaki olguların tedavi sonrası sol süperior, sol inferior ve sol averaj RSLT kalınlığı değerleri kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,005; p<0,001 ve p=0,048). Hasta grubundaki hem DVE hem de D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sağ temporal RSLT kalınlığı değeri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,002). Hasta grubundaki DVE ve D vitamini yetersizliği olan olguların tedavi öncesi sol süperior ve sol inferior RSLT kalınlığı değerleri kontrol grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,021; p=<0,001).

Sonuç olarak; çalışmamız DVE olan çocukluk yaş grubunda göz ve RSLT'nin değerlendirildiği ve çocuklarda D vitamini tedavisi verilmesinin retina bulgularında düzelme üzerine etkisinin araştırıldığı litearatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda DVE olgularının tedavi öncesi temporal RSLT kalınlığı sağlıklı çocuklara göre düşük saptanmıştır. Bu durum DVE'nin retinada disfonksiyona yol açarak özellikle temporal kadranda RSLT kalınlığında incelmeye neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yaş almayla birlikte RSLT kalınlığında incelme olduğu görülmüştür. Bu bulgular göz önüne alındığında; klinisyenler yaş almayla birlikte oluşan fizyolojik kaybı dikkate almalı ve erken patolojik RSLT incelmesinden ayırt edebilmelidirler. Literatürde çocukluk yaş grubunda gözlenen ilk bulgu olarak çalışmamızda, çocuklarda D vitamini eksikliğinin yerine konmasının RSLT üzerine olumlu etkisinin olduğu saptanmış ve daha yüksek D vitamini düzeylerine ulaşıldıkça diğer kadranlardaki kalınlıklarda da artış gözlenebileceği öngörülmüştür. Bu etkinin ortaya konması için daha fazla sayıda çocuğun dahil edildiği, tedavi süresinin daha uzun olduğu ve farklı tedavi planlarının uygulandığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer yandan, RSLT kalınlığının ırklar arasında farklılık gösterdiği göz önüne alındığında çalışmamız Türk çocuk popülasyonunun anatomik özelliklerini ve RSLT kalınlığı varyasyonlarını ortaya koymak için farklı yaş gruplarını içeren ve çok merkezli longitudinal çalışmalar için öncü niteliği taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, D vitamini eksikliği, optik koherans tomografi, retina sinir lifi tabakası kalınlığı

SUMMARY

Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Optical Coherence Tomography in Children with Vitamin D Deficiency and The Effect Of Vitamin D Treatment On Findings

Vitamin D deficiency (VDD) is known to be associated with many diseases due to biological interactions other than skeletal system and bone mineralization disorder in recent years and studies have shown that it may have a role in the pathogenesis of these diseases. It has been suggested that the structure and visual function of the eye may also be affected by the deficiency of this vitamin. With the demonstration of the production of vitamin D binding receptor and vitamin D regulating enzymes in the eye, studies investigating the relationship between the ocular tissue and pathologies and vitamin D have gained importance. Considering the effects of VDD on tissues and systems, it is important to detect its deficiency, to determine the etiological factors and to take the necessary precautions prevention. Evidence showing that vitamin D is important in maintaining eye health is also increasing day by day. Although there are adults' studies in the English literature, there is no study, to our knowledge, evaluating the eye and retinal nerve fiber layer (RNFL) in children with VDD or investigating the effect of vitamin D treatment on the improvement of retinal findings in children. The aims of this study were to compare the retinal nerve fiber layer thickness by optical coherence tomography (OCT) in children with normal and low serum 25 (OH)D levels and to determine the effect of vitamin D treatment on the improvement of retinal nerve fiber layer thinning in children with VDD.

Our study is a randomized controlled prospective study and involves children diagnosed with VDD in childhood and healthy children in the same age group. This study was carried out at the Department of Pediatrics and Ophthalmology, Ufuk University Faculty of Medicine between May 1, 2020 and October 31, 2020. The study was completed with a total of 120 participants: 60 patients in the patient group and 60 healthy children in the control group. Children with a 25 (OH) vitamin D level of <12 ng/mL were diagnosed to have VDD, and children with a level between 12 to 20 ng/mL were diagnosed to have vitamin D deficiency, and all were included in the "patient group". It was planned to administer 2000 IU/day vitamin D treatment to these children for 6 weeks and to continue giving vitamin D at a protective dose of 600 IU/day after the end of the treatment. Children with a 25(OH)D vitamin level of ≥20 ng/mL (normal) were included in the control group. Detailed ophthalmological examination and the measurement of RNFL thickness with SD-OCT device were performed in all participants. Measurement of serum 25(OH)D vitamin level, eye examinations and RNFL thickness measurements with SD-OCT device were repeated at the end of the 6th month after treatment in the patients in the patient group and who were given vitamin D treatment. OCT measurements were made in "Optic Disc Cube 200x200" mode using Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Model 400, Dublin, USA, Software 8.1.0.117) device and RNFL results were evaluated. Statistical analysis was performed using the SPSS 22.0 (Statistical Program Social Sciences) package program.

In the study, there were no statistically significant differences regarding age, gender, monthly family income, and education levels of the parents between the study and control groups. It is noteworthy that adolescents over the age of 12 constitute the highest proportion of the patients (36.4%) in the VDD group. BMI and RBMI values were higher in the study

group ($p=0.001$ and $p<0.001$, respectively). A significant and slight reverse correlation was found between 25(OH)D vitamin level and BMI of all subjects included in the study. A significant and moderate reverse correlation was determined between 25(OH)D and RBMI. While the mean pre-treatment serum 25(OH)D level of the patients in the study group was 10.93±3.6 ng/mL, it was found to increase to a mean of 23.78±2.7 ng/mL after treatment but was still lower than the mean of the control group (28.25±2.48 ng/mL). The mean right temporal RNFL thickness of the patients in the study group before treatment was significantly lower than that of the control group ($p<0.001$). Mean values of left superior and left inferior RNFL thickness significantly higher ($p=0.006$ and $p<0.001$, respectively). A slight reverse correlation was present between the age and RNFL thickness of right eye temporal, right eye nasal, left eye temporal, left eye nasal regions of the subjects in the control group. A moderate inverse correlation was present between the mean right eye and left eye RNFL thickness in these subjects. There was a slight inverse correlation between the age and right eye inferior RNFL thickness of the cases in the study group. In the study group the post-treatment mean right eye, left eye temporal, left eye nasal and mean left eye RNFL values were significantly higher than the pre-treatment values ($p<0.001$; $p=0.002$, $p=0.001$ and $p=0.013$, respectively). The post-treatment left superior, left inferior and mean left RNFL values were higher than those of the control group ($p=0.005$, $p<0.001$ and $p=0.048$, respectively). The pre-treatment right temporal RNFL value of the patients with both VDD and vitamin D insufficiency was higher than that of the control group ($p=0.002$). The pre-treatment left superior and left inferior RNFL values of the cases with both VDD and vitamin D insufficiency in the study group were higher than those of the control group ($p=0.021$ and $p<0.001$).

In conclusion, our study is the first study in the literature that evaluates eye and RNFL in childhood with EDC and investigates the effect of vitamin D treatment on improvement in retinal findings in children. In our study, the pre-treatment temporal RNFL thickness of the subjects with VDD were lower in comparison to healthy controls. This suggests that VDD causes dysfunction in the retina, causing a thinning in RNFL thickness, especially in the temporal quadrant. In addition, it was observed that there was a thinning of RNFL thickness with aging. Considering these findings; clinicians should consider the physiological loss associated with aging and distinguish it from early pathological RNF thinning. We demonstrated that replacing VDD in children may have a positive effect on RNFL thickness, and increase in RNFL thickness in other quadrants may be observed in increasing levels of vitamin D. To demonstrate this effect, further studies are needed in which more children are included, the treatment period is longer, and different treatment plans are applied. Considering that RNFL thickness varies between races, our study is a pioneer for multicenter longitudinal studies involving different age groups and different regions in order to reveal the anatomical characteristics of the Turkish population and the variations of RNFL thickness.

Keywords: Child, vitamin D deficiency, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer thickness.

KAYNAKLAR

ABBOTT-JOHNSON W, KERLIN P, CLAGUE A, JOHNSON H, CUNEO R (2011). Relationships between blood levels of fat soluble vitamins and disease etiology and severity in adults awaiting liver transplantation. *J gastroenterol hepatol*, **26(9):** 1402-1410.

ACER S, BALCI YI, PEKEL G, ONGUN TT, POLAT A, ÇETIN EN, YAĞCI R (2016). Retinal nerve fiber layer thickness and retinal vessel calibers in children with thalassemia minor. *SAGE Open Med*, **4:** 2050312116661683.

ADAMS JS, HOLLIS BW (2002). Vitamin D: Synthesis, metabolism and clinical measurement. Disorders of bone and mineral metabolism, 2th edition (COE FL, FAVUS MJ). Philadelphia. *Lippincott Williams & Wilkins*, p: 157-174.

AFARID M, GHATTAVI N, KARIM JOHARI M (2020). Serum Levels of vitamin D in diabetic patients with and without retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res,* **15(2):** 172-177.

AGARWAL KS, MUGHAL MZ, UPADHYAY P, BERRY JL, MAWER EB, PULIYEL JM (2002). The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*, **87:** 111–113.

AGHAJAFARI F, NAGULESAPILLAI T, RONKSLEY PE, TOUGH SC, O'BEIRNE M, RABI DM (2013). Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, **346:** 1169.

AHN J, YU K, STOLZENBERG-SOLOMON R, SIMON KC, MCCULLOUGH ML, GALLICCHIO L, JACOBS EJ, ASCHERIO A, HELZLSOUER K, JACOBS KB, LI Q, WEINSTEIN SJ, PURDUE M, VIRTAMO J, HORST R, WHEELER W, CHANOCK S, HUNTER DJ, HAYES RB, KRAFT P, ALBANES D (2010). Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*, **19(13):** 2739–2745.

AKMAN AO, TUMER L, HASANOĞLU A, İLHAN M, CAYCI B (2011). The frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int*, **53:** 968-973.

AKSOY M (2000). *Beslenme Biyokimyası* (3. Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.

AKSOY H, AKÇAY F, KURTUL N, BAYKAL O, AVCI B (2000). Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem*, **33:** 47–51.

ALASIL T, WANG K, KEANE PA, LEE H, BANIASADI N, DE BOER JF, CHEN TC (2013). Analysis of normal retinal nerve fiber layer thickness by age, sex, and race using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*, **22(7):** 532-541.

ALATAWI FS, GARIDI UA, ALATAWI MS (2018). Effect of treatment with vitamin D plus calcium on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Saudi Pharm*,**26:** 1208-1213.

ALBERT DM, MARCUS DM, GALLO JP, O'BRIEN JM (1992). The antineoplastic effect of vitamin D in transgenic mice with retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **33:** 2354–2364.

ALBERT DM, SCHEEF EA, WANG S, MEHRAEIN F, DARJATMOKO SR, SORENSON CM, SHEIBANI N (2007). Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **48(5):** 2327-2234.

ALLEGRINI D, MONTESANO G, FOGAGNOLO P, PECE A, RIVA R, ROMANO MR, ROSSETTI L (2018). The volume of peripapillary vessels within the retinal nerve fibre layer: an optical coherence tomography angiography study of normal subjects. *Br J Ophthalmol*, **102(5):** 611-621.

ALEMZADEH R, KICHLER J, BABAR G, CALHOUN M (2008). Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*, **57:** 183-191.

ALJABRI KS, BOKHARI SA, KHAN MJ (2010). Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med*, **30(6):** 454-458.

AL-MUSHARAF S, AL-OTHMAN A, AL-DAGHRİ NM, KRİSHNASWAMY S, YUSUF DS, ALKHARFY KM, AL-SALEH Y, AL-ATTAS OS, ALOKAİL MS, MOHARRAM O, YAKOUT S, SABİCO S, CHROUSOS GP (2012). Vitamin D deficiency and calcium intake in reference to increased body mass index in children and adolescents. *Eur J Pediatr*, **171(7):** 1081-1086.

AL-SHOUMER KA, AL-ESSA TM (2015). Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes*, **6(8):** 1057-1064.

ANDERSEN R, MØLGAARD C, SKOVGAARD LT, BROT C, CASHMAN K, CHABROS E, CHARZEWSKA J, FLYNN A, JAKOBSEN J, KARKKAİNNEN M, KİELY M, LAMBERG-ALLARDT C, MOREİRAS O, NATRİ AM, O'BRİEN M, ROGALSKA-NİEDZWİEDZ M, OVESEN L (2005). Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status. *Eur J Clin Nutr*, **59(4):** 533-541.

ANDERSON JL, VANWOERKOM RC, HORNE BD, BAIR TL, MAY HT, LAPPE DL, MUHLESTEIN JB (2011). Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: Dependent or independent risk factors? *Am Heart J*, **162:** 3313–3339.

ANDIRAN N, ÇELİK N, AKÇA H, DOĞAN G (2012). Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, **4:** 25-29.

ANGLİN RE, SAMAAN Z, WALTER SD, MCDONALD SD (2013). Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, **202:**100–107.

ANNAMANENI S, BINDU CH, REDDY KP, VISHNUPRIYA S (2011). Association of vitamin D receptor gene start codon (Fok1) polymorphism with high myopia. *Oman J Ophthalmol*, **4:** 57-62.

ANNWEILER C, BEAUCHET O, BARTHA R, GRAFFE A, MILEA D, MONTERO-ODASSO M (2013). Association between serum 25-hydroxyvi- tamin D concentration and optic chiasm volume. *J Am Geriatr Soc*, **61:** 1026-1028.

ANNWEILER C, DROUET M, DUVAL GT, PARE PY, LERUEZ S, DINOMAIS M, MILEA D (2016). Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, **88:** 101-112.

ASHINNE B, RAJALAKSHMI R, ANJANA RM, NARAYAN KMV, JAYASHRI R, MOHAN V, HENDRICK AM (2018). Association of serum vitamin D levels and diabetic retinopathy in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, **139:** 308-313.

ATAS A, ÇAKMAK A, SORAN M (2008). D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi,* **4:** 1-7.

ATASEVEN F, AYGÜN C, OKUYUCU A, BEDİR A, KÜÇÜK Y, KÜÇÜKÖDÜK S (2013). Is vitamin D deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *International Journal of Vitamin and Nutrition Research*, **83(4):** 232-237.

BÄCK O, BLOMQUIST HK, HERNELL O, STENBERG B. (2009). Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol*, **89(1):** 28-32.

BAHRAMI A, MEHRAMIZ M, GHAYOUR-MOBARHAN M, BAHRAMI-TAGHANAKI H, SADEGHI ARDEKANI K, TAYEFI M, SADEGHZADE M, RASHIDMAYVAN M, SAFARI GHALEZOU M, FERNS GA, AVAN A, SADEGHNIA HR (2019). A genetic variant in the cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 determines response to vitamin D supplementation. *Clin Nutr*, **38(2)**: 676–681.

BALION C, GRIFFITH LE, STRIFLER L, HENDERSON M, PATTERSON C, HECKMAN G, LLEWELLYN DJ, RAINA P (2012). Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and metaanalysis. *Neurology*, **79:** 1397-1405.

BANDEIRA F, GRIZ L, DREYER P, EUFRAZINO C, BANDEIRA C, FREESE E (2006). Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, **50(4):** 640-646.

BARAN RT, BARAN SO, TORAMAN NF, FILIZ S, DEMIRBILEK H (2019). Evaluation of Intraocular Pressure and Retinal Nerve Fiber Layer, Retinal Ganglion Cell, Central Macular Thickness, and Choroidal Thickness Using Optical Coherence Tomography in Obese Children And Healthy Controls. *Niger J Clin Pract*, **22(4):** 539-545.

BARDAK N (2018). D Vitamini ve Multipl Skleroz Ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Health Sci*, **3(1):** 66-70.

BATH-HEXTALL FJ, JENKINSON C, HUMPHREYS R, WILLIAMS HC. (2012). Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, **15(2):** CD005205.

BEAUCHET O, MILEA D, GRAFFE A, FANTINO B, ANNWEILER C (2011). Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and vision: a cross-sectional population-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc*, **59:** 568–570.

BEER RJ, HERRÁN OF, VILLAMOR E (2020). Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in a tropical setting: results from a nationally representative survey. *Am J Clin Nutr*, **112(4):** 1088-1098.

BELDERBOS ME, HOUBEN ML, WİLBRİNK B, LENTJES E, BLOEMEN EM, KİMPEN JL, ROVERS M, BONT L (2011). Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*, **127:** e1513–e1520.

BELENCHIA AM, TOSH AK, HILLMAN LS, PETERSON CA (2013). Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, **97(4):** 774-781.

BELLİA A, GARCOVİCH C, D'ADAMO M, LOMBARDO M, TESAURO M, DONADEL G, GENTİLESCHİ P, LAURO D, FEDERİCİ M, LAURO R, SBRACCİA P (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med*, **8:** 33-40.

BENER A, ALSAIED A, AL-ALI M, AL-KUBAISI A, BASHA B, ABRAHAM A, GUITER G, MIAN M (2009). High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol*, **46:** 183-189.

BENSON AA, TOH JA, VERNON N, JARIWALA SP (2012). The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*, **67:** 296-301.

BERNARDI RJ, JOHNSON CS, MODZELEWSKI RA, TRUMP DL (2002). Antiproliferative effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D (3) and vitamin D analogs on tumor-derived endothelial cells. *Endocrinology*, **143(7):** 2508-2514.

BERWICK M, ARMSTRONG BK, BEN-PORAT L, FINE J, KRICKER A, EBERLE C, BARNHILL R (2005). Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst*, **97(3):** 195-199.

BIALY L, FENTON T, SHULHAN-KILROY J, JOHNSON DW, MCNEIL DA, HARTLING L (2020). Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews. *BMJ Open*, **10:** e032626.

BIKLE D (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, **94(1):** 26-34.

BIKLE D (2009). Vitamin D and immune function: understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep*, **7(2):** 58-63.

BİKLE DD, PATZEK S, WANG Y (2018). Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone Rep*, **(8):** 255-267.

BISCHOFF-FERRARI HA, GIOVANNUCCI E, WILLETT WC, DIETRICH T, DAWSON- HUGHES B (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcom es. *Am J Clin Nutr*, **84:** 1253.

BOAS S, HAGEMAN J, HO L, LIVERIS M (2009). Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, **8(4):** 270-272.

BOLLUK S, AKBULUT G (2013). D vitamini ve diabetes mellitus. *Turkiye Klinikleri J Endocrinol*, **8:** 65-72.

BORGES ACR, FERES T, VIANNA LM, PAIVA TB (2002). Cholecalciferol treatment restores the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to bradykinin. *Pathophysiology*, **8**: 263-268.

BORKAR VV, VERMA S, BHALLA AK (2010). Low levels of vitamin D in North Indian children with newly diagnosed type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, **11:** 345-350.

BOUCHER BJ (2011). The 2010 recommendations of the American Institute of Medicine for daily intakes of vitamin D. *Public Health Nutr*, **14(4):** 740.

BRAEGGER C, CAMPOY C, COLOMB V, DECSI T, DOMELOF M, FEWTRELL M, HOJSAK I, MIHATSCH W, MOLGAARD C, SHAMIR R, TURCK D, GOUDOEVER J, ESPGHAN Committe on Nuttrition (2013). Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **56(6):** 692-701.

BREİJAWİ N, ECKARDT A, PİTON MB, HOELZL AJ, GİESA M, VON STECHOW D, HAİD F, DREES P (2009). Bone mineral density and vitamin D status in female and male patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Eur Surg Res,* **42:** 1-10.

BRINGHURST FR, DEMOY MB, KRONENBERG HM (2003). Vitamin D. *Williams Textbook of Endokrinology* (eds Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS). 10th Edn. Philadelphia, Saunders Elsevier, p: 1317-1323.

BRINKMANN K, LE ROY C, INIGUEZ G, BORZUTZKY A (2015). Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatr*, **86(3):** 182-188.

BRİNGHURST FR, DEMAY MB, KRANE MS, KRONENBERG HM (2005). Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Kasper DL, Braunwald E and Fauci AS, editors. The McGraw-Hill Companies, p: 2218-2227.

BRUNEY TS (2011). Childhood Obesity: effects of micronutrients, sup- plements, genetics, and oxidative stress. *J Nurse Pract,* **7(8):** 647-653.

BUDAK N, ÇİÇEK B, ŞAHİN H, TUTUŞ A (2004). Bone mineral density and serum 25 hydroxyvitamin D level: is there any difference according to the dressing style of the female university students. *International Journal of Food Sciences and Nutrition,* **55 (7):** 569-575.

BUDENZ DL, ANDERSON DR, VARMA R, SCHUMAN J, CANTOR L, SAVELL J, GREENFIELD DS, PATELLA VM, QUIGLEY HA, TIELSCH J (2007). Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*, **114(6):** 1046-1052.

BUYUKİNAN M, OZEN S, KOKKUN S, SAZ EU (2012). The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab,* **25(1-2):** 83-87.

CAMARGO CA, RIFAS-SHIMAN SL, LITONJUA AA, RICH-EDWARDS JW, WEISS ST, GOLD DR, KLEINMAN K, GILLMAN GW (2007). Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*, **85:** 788-795.

CANNELL JJ (2017). Vitamin D and autism, what's new? *Rev Endocr Metab Disord*, **8:** 183-193.

CANTORNA MT, MAHON BD (2004). Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease: *Exp Biol Med***, 29:** 1136-1142.

CAPRILES VD, MARTINI LA, AREAS JAG (2009). Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev*, **67(10):** 599-606.

CARAKUSHANSKY M, PATEL P, BEN KHALLOUQ B A, SHILPA GURNURKAR (2020) Prevalence of vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes mellitus. *Cureus,* **12(4):** e7836.

CARDUS A, PANIZO S, ENCINAS M, DOLCET X, GALLEGO C, ALDEA M, FERNANDEZ E, VALDIVIELSO JM (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis,* **204:** 85–89.

CARLBERG C, MOLNAR F (2015). Vitamin D receptor signaling and its therapeutic implications: Genome-wide and structural view. *Can J Physiol Pharmacol, **93*(5):** 311-318.

CAYİR A, TURAN MI, TAN H (2014), Effect of vitamin D therapy in addition to amitriptyline on migraine attacks in pediatric patients. *Braz J Med Biol Res*, **47(4):** 349-354.

CEDİEL G, CORVALAN C, AGUIRRE C, LOPEZ DE ROMANA D (2016a). Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal Chilean children. *Int J Obes (Lond),* **40(1):** 147-152.

CEDİEL G, CORVALÁN C, LOPEZ DE ROMANA D, MERICQ V, UAUY R (2016b). Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance. *Pediatrics,* **138(1):** e20160076.

CEDIEL G, PACHECO-ACOSTA J, CASTIUO-DURDN C (2018). Vitamin D deficiency in pediatric clinical practice. *Arch Argent Pediatr*, **116(1):** e75-81

CENSANI M, HAMMAD HT, CHRISTOS PJ, SCHUMAKER T (2018). Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children with Obesity. *Glob Pediatr Health,* **27(3):** 140-145.

CESUR Y, CAKSEN H, GÜNDEM A, KİRİMİ E, ODABAŞ D (2003). Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **16:** 1105-1109.

CHANCHLANİ R, NEMER P, SİNHA R, NEMER L, KRİSHNAPPA V, SOCHETT E, SAFADİ F, RAİNA R (2020). An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Rep,* **5:** 980-990.

CHENG Q, BOUCHER BJ, LEUNG PS (2013). Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice. *Diabetologia*, **56(3):** 553-562.

CHINELLATO I, PIAZZA M, SANDRI M, PERONI D, PIACENTINI G, BONER AL. (2011). Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr*, **158(3):** 437-441.

CHOI JA, HAN K, PARK Y-M, LA TY (2014). Low serum 25-hydroxyvitamin d is associated with myopia in korean adolescents. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **55:** 2041-2047.

CHRISTENSEN N, SONDERGAARD J, FISKER N, CHRISTESEN HT (2017). Infant respiratory tract infections or wheeze and maternal vitamin D in pregnancy: A systematic review. *Pediatr Infect Dis J*, **36(4)**: 384–391.

COHEN SY, LAROCHE A, LEGUEN Y, SOUBRANE G, COSCAS GJ (1999). Etiology of Choroidal Neovascularisation in Young Patients. *Opthalmology*, **103(8):** 1241-1244.

COLAK R, ANIL M, YASAR F, BAKILER RA, PIRGON O, HELVACI M, DUNDAR B (2020). Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency. *Arch Pediat.*, **27(3):** 140-145.

COLOTTA F, JANSSON B, BONELLİ F (2017). Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*, **(85):** 78-97.

COMBERIATI P, TSABOURI S, PIACENTINI G, MOSER S, MINNITI F, PERONI D. (2013). Is vita- min D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? *Front Biosci (Elite Ed)*, **6:** 31-39.

COSTA GN, DUDBRIDGE F, FIACCONE RL, DA SILVA TM, CONCEIÇÃO JS, STRINA A, FIGUEIREDO CA, MAGALHÃES WC, RODRIGUES MR, GOUVEIA MH, KEHDY FS, HORIMOTO AR, HORTA B, BURCHARD EG, PINO-YANES M, DEL RIO NAVARRO B, ROMIEU I, HANCOCK DB, LONDON S, LIMA-COSTA MF, PEREIRA AC, TARAZONA E, RODRIGUES LC, BARRETO ML (2015). A genome-wide association study of asthma symptoms in Latin American children. *BMC Genet*, **16:** 141.

CYGANEK K, MIRKIEWICZ-SIERADZKA B, MALECKİ MT, WOLKOW P, SKUPIEN J, BOBREK J, CZOGALA M, KLUPA T, SIERADZKI J (2006). Clinical risk factors and the role of VDR gene polymorphisms in diabetic retinopathy in Polish type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol*, **43:** 114-119.

DA POZZO S, IACONO P, MARCHESAN R, MINUTOLA D, RAVALICO G (2006). The effect of ageing on retinal nerve fibre layer thickness: an evaluation by scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Acta Ophthalmol Scand*, **84(3):** 375-379.

DANİEL D, HARDİGAN P, BRAY N, PENZELL D, SAVU C (2015). The incidence of vitamin D deficiency in the obese: a retrospective chart review. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives.* **5(1):** 26069.

DARAKİ V, ROUMELİOTAKİ T, KOUTRA K, CHALKİADAKİ G, KATRİNAKİ M, KYRİKLAKİ A, KAMPOURİ M, MARGETAKİ K, VAFEİADİ M, PAPAVASİLİOU S, KOGEVİNAS M, CHATZİ L (2018). High maternal vitamin D levels in early pregnancy may protect against behavioral difficulties at preschool age: the Rhea mother–child cohort, Crete, Greece. *Eur Child Adolesc Psychiatry,* **27(1):** 79-88.

DELUCA GC, KIMBALL SM, KOLASINSKI J, RAMAGOPALAN SV, EBERS GC (2013). Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol,* **39(5):** 458-484.

DEMİRAL M, SIRMAGÜL B, KİREL B (2016). Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri. *J Curr Pediatr*, **14:** 60-66.

DEVEREUX G, LITONJUA AA, TURNER SW, CRAIG LC, MCNEILL G, MARTINDALE S, HELMS PJ, SEATON A, WEISS ST (2007). Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*, **85:** 853-859.

DIMELOE S, NANZER A, RYANNA K, HAWRYLOWICZ C (2010). Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **120:** 86-95.

DING C, WILDING JPH, BING C (2013). 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One*, **8(4):** e61707.

DOGRU M, SEREN LP (2017). Serum 25-hydroxyvitamin D levels in children with recurrent wheezing and relation to the phenotypes and frequency of wheezing. *Eur Ann Allergy Clin Immunol,* **49:**257–262.

DROR DK (2011). Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **23:** 422-426.

DROR Y, GIVEON SM, HOSHEN M, FELDHAMER I, BALICER RD, FELDMAN BS (2013). Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a nonlinear association. *J Clin Endocrinol Metab,* **98(5):** 2160-2167.

DUKAS L, SCHACHT E, STAEHELİN ZMT (2005). Treatment with alphacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int,* **16**: 198-203.

DULHUNTY AF, BEARD NA, POULIQUIN P, KIMURA T (2006). Novel regulators of RyR Ca2+ release channels: insight into molecular changes in genetically-linked myopathies. *J. Muscle Res Cell Motil*, **27:** 351-365.

EDİTA S, ALEKSANDAR K, DRAGANA TN, DRAGANA S, BRANKA KZ, BİLJANA SG, SANJA S, ESMA IR (2014). Vitamin D and Dysfunctional Adipose Tissue in Obesity. *Angiology,* **66:** 613-618.

EINISMAN H, REYES ML, ANGULO J, CERDA J, LOPEZ-LASTRA M, CASTRO-RODRIGUEZ JA (2015). Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol,* **26(6):** 545-550.

EL-FAKHRI N, MCDEVITT H, SHAIKH MG, HALSEY C, AHMED SF (2014). Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Horm Res Paediatr,* **81:** 363–378.

EROGLU C, DEMIR F, ERGE D, UYSAL P, KIRDAR S, YILMAZ M, OMURLU IK (2019). The relation between serum vitamin D levels, viral infections and severity of attacks in children with recurrent wheezing. *Allergol Immunopathol,* **47(6):** 591-597.

EVATT ML, DELONG MR, KHAZAI N, ROSEN A, TRICHE S, TANGPRICHA V (2008). Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients With Parkinson Disease and Alzheimer Disease. *Arch Neurol,* **65(10):** 1348-1352.

EYLES DW, BURNE THJ, MCGRATH JJ (2013). Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol,* **34(1):** 47-64.

FARRAR MD, KİFT R, FELTON SJ, BERRY JL, DURKİN MT, ALLAN D, VAİL A, WEBB AR, RHODES LE (2011). Recommended summer sunlight exposure levels fail to produce sufficient vitamin D status in UK adults of South Asian origin. *Am J Clin Nutr,* **94:** 1219-1224.

FAWZY MS, ELGAZZAZ MG, IBRAHIM A, HUSSEIN MH, KHASHANA MS, TORAIH EA (2019). Association of group-specific component exon 11 polymorphisms with bronchial asthma in children and adolescents. *Scand J Immunol,* **89(3):** e12740.

FEART C, HELMER C, MERLE B, HERRMANN FR, ANNWEILER C, DARTİGUES JF, DELCOURT C, SAMIERI C (2017). Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement,* **13(11):** 1207-1216.

FEKETEA G, BOCSAN CI, STANCİU LA, BUZOİANU AD, ZDRENGHEA MT (2020). The Role of vitamin D deficiency in children with recurrent wheezing- Clinical Significance. *Front Pediatr,* **8:** 344.

FENINA H, CHELLI D, BEN FRADJ MK, FEKI M, SFAR E, KAABACHI N (2016). Vitamin D Deficiency is Widespread in Tunisian Pregnant Women and Inversely Associated with the Level of Education. *Clin Lab,* **62(5):** 801-806.

FERİRA AJ, LAİNG EM, HAUSMAN DB, HALL DB, MCCABE GP, MARTİN BR, HİLL GALLANT KM, WARDEN SJ, WEAVER CM, PEACOCK M, LEWİS RD (2016). Vitamin D Supplementation Does Not Impact Insulin Resistance in Black and White Children. *J Clin Endocrinol metab,* **101(4):** 1710–1718.

FERNANDEZ-ROBREDO P, GONZÁLEZ-ZAMORA J, RECALDE S, BİLBAO-MALAVÉ V, BEZUNARTEA J, HERNANDEZ M, GARCİA-LAYANA A (2010). Vitamin D Protects against Oxidative Stress and Inflammation in Human Retinal Cells. *Antioxidants, **9*** **(9):** 838.

FETTAH ND, ZENCİROĞLU A, DİLLİ D, BEKEN S, OKUMUŞ N (2015). Is higher 24-hiydroxyvitamin D level preventive for respiratory distress syndrome in preterm infants? *American Journal of Perinatology,* **32(3):** 247-250.

FJELDSTAD C, FJELDSTAD AS, WEIR JP, PARDO G (2014). Association of vitamin D deficiency with RNFL thickness in MS individuals without history of optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord,* **3(4):** 489-493.

FOONG RE, ZOSKY GR. (2013). Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier? *Nutrients*, **5(8):** 2880–2900.

FORT P, SALAS A, NICOLA T, CRAIG CM, CARLO WA, AMBALAVANAN N (2016). A Comparison of 3 Vitamin D Dosing Regimens in Extremely Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*, **174:** 132-138.

FU Z, XU C, SHU Y, XIE Z, LU C, MO X (2020). Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children. *Public Health Nutrition,* **23(7):** 1214-1222.

GALVÃO AA, DE ARAÚJO SENA F, ANDRADE BELITARDO EMM, DE SANTANA MBR, COSTA GNO, CRUZ ÁA, BARRETO ML, COSTA RDS, ALCANTARA-NEVES NM, FIGUEIREDO CA (2020). Genetic polymorphisms in vitamin D pathway influence 25(OH)D levels and are associated with atopy and asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*, **16**: 62.

GANJI V, MILONE C, CODY MM, MCCARTY F, WANG YT (2010). Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med.*, **3:** 29.

GANNAGE–YARED MH, CHEMALI R, YAACOUB N, HALABY G (2000). Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res,* **15:** 1856-1862.

GARCIA-CAREAGA M, KERNER JA (2003). Evaluation of children with suspected intestinal malabsorption. *Nelson Textbook of Pediatrics* (eds BEHRMAN RE, KLIEGMAN RM, JENSON HB). 17. Edn. Saunders; Philadelphia, p:1257-1272.

GARCION E, WION-BARBOT N, MONTERO-MENEI CN, BERGER F, WION D (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, **13:** 100-105.

GARLAND CF, GARLAND FC, GORHAM ED, LIPKIN M, NEWMARK H, MOHR SB, HOLICK MF (2006). The role of Vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*, **96(2):** 252-261.

GENC DB, VURAL S, YAGAR G (2016). The Incidence of and Factors Associated with Vitamin D Deficiency in Newly Diagnosed Children with Cancer. *Nutr Cancer,* **68(5):** 756-761.

GEZEN AD, DURSUN E, YILMAZER S (2014). Hippokampal Nöronlardaki Sinir Büyüme Faktörü (NGF) Salınımı Üzerine Vitamin D'nin Etkisi. *Nöropsi- kiyatri Arşivi*, **51(2):** 157-162.

GHERGHERECHI R, HAZHIR N, TABRIZI A (2012). Comparison of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in obese and non-obese children and adolescents. *Pak J Biol Sci,* **15:** 147–151.

GIOVANNUCCI E, LIU Y, RIMM EB, HOLLIS BW, FUCHS CS, STAMPFER MJ, WILLET WC (2006). Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*, **98(7):** 451-459.

GODAR DE, MERRILL SJ (2017). Untangling the most probable role for vitamin D3 in autism. *Dermatoendocrinol***, 9(1):** e1387702.

GOULD JF, ANDERSON AJ, YELLAND LN, SMITHERS LG, SKEAFF CM, GIBSON RA, MAKRIDES M (2017). Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment. *J Paediatr Child Health*, **53(1)**: 75-83.

GRAFFE A, MILEA D, ANNWEILER C, BEAUCHET O, MAUGET-FAYSSE M, BEAUCHET O, KODJIKIAN L, MILEA D (2012). Association between hypovitaminosis D and late stages of age-related macular degeneration: a case-control study. *J Am Geriatr Soc,* **60:** 1367-1369.

GRAFFE A, BEAUCHET O, FANTINO B, MILEA D, ANNWEILER C (2014). Vitamin D and macular thickness in the elderly: an optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **55(8):** 5298-5303.

GRANT WB, LAHORE H, MCDONNELL SL, BAGGERLY CA, FRENCH CB, ALİANO JL, BHATTOA HP (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients,* **12(4):** 988.

GREENBAUM LA (2015). Rickets and Hypervitaminosis D. Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, St Geme JW, Schor NF. 20 Ed. Volume 1, Chapter 51, p:336-338.

GREILLER CL, MARTINEAU AR (2015). Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients,* **7:** 4240– 4270.

GREWAL DS, TANNA AP (2013) Diagnosis of glaucoma and detection of glaucoma progression using spectral domain optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol,* **24(2):** 150-161.

GRIZ LH, BANDEIRA F, GABBAY MA, DIB SA, CARVALHO EF (2014). Vitamin D anddiabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol,* **58:** 1-8.

GROVES NJ, BURNE THJ (2017). The impact of vitamin D deficiency on neurogenesis in the adult brain. *Neural Regeneratıon Research*, **12(3):** 393-394.

GUNGOR A, ATES O, BILEN H, KOCER I (2015). Retinal nerve fiber layer thickness in early -stage diabetic retinopathy with vitamin D deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci,* **56(11):** 6433-6437.

GÜR EB, KASAP E, GENÇ M, TATAR S, BUĞDAY S, TURAN GA, HAKSEVER A, TAKMA Ç, GÜÇLÜ S (2015). Maternal vitamin D eksikliği yenidoğanın geçici takipnesi için risk faktörü olabilir. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics,* **25(4):** 231-236.

GÜR SG, AKMAN A, KÜÇÜKÖDÜK A, ÇOLAK M (2016). Retinal nerve fiber layer thicknesses in three different optic nerve head size groups measured by cirrus spectral domain optical coherence tomography. *Turk J Ophthalmol,* **46(2):** 58-61.

GÜZEL R, KOZANOĞLU E, GÜLER-UYSAL F, SOYUPAK S, SARPEL T (2001). Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med,* **10(8):** 765-770.

HAMDEN K, CARREAU S, JAMOUSSI K, MILADI S, LAJMI S, ALOULOU D, AYADI F, ELFEKI A. (2009). 1α,25 Dihydroxyvitamin D3: Therapeutic and Preventive Effects against Oxidative Stress, Hepatic, Pancreatic and Renal Injury in Alloxan-Induced Diabetes in Rats. *J Nutr Sci Vitaminol, **55*:** 215–222.

HAN SW, KANG HR, KIM HG, KIM JH, UHM JH, SEO JY (2013). Subclinical vitamin D insufficiency in Korean school-aged children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, **16:** 254-260.

HARINARAYAN CV, RAMALAKSHMİ T, PRASAD UV, SUDHAKAR D (2008). Vitamin D status in andhra pradesh: a population based study. *Indian J Med Res*, **127:** 211-218.

HATUN S, ISLAM O, CIZMECIOGLU F, KARA B, BABAOGLU K, BERK F, GÖKALP AS (2005). Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr*, **135:** 218-222.

HEANEY RPV (2003). Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr,* **78(9):** 12-19.

HEKIMSOY Z, DINÇ G, KAFESÇILER S, ONUR E, GÜVENÇ Y, PALA T, GÜÇLÜ F, OZMEN B (2010). Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health,* **10**: 782.

HELOU M, NING Y, YANG S, IRVINE P, BACHMANN LM, GODDER K, MASSEY G (2014). Vitamin D deficiency in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol,* **36(3):** 212-217.

HERNANDEZ-PACHECO N, PINO-YANES M, FLORES C (2019). Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response. *Front Pediatr,* **7:** 6.

HEWISON M (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clinical endocrinology,* **76(3)**: 315–25.

HEUBI JE, HOLLIS BW, TSANG RC (1990). Bone disease in chronic childhood cholestasis. II. Better absorption of 25-OH vitamin D than vitamin D in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res,* **27(1):** 26-31.

HIRSCHLER V, MACCALINI G, SANCHEZ M, CLAUDIO G, MOLINARI C, FIGUEROA M, ARNADA C, HIDALGO M (2015). Improvement of Apolipoprotein B in Argentine Indigenous School Children after Vitamin D Supplementation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem,* **13(2):** 137-145.

HOLICK MF (1999). Vitamin D. *Modern Nutrition in Health and Disease* (eds SHILS ME, OLSON J, SHIKE M, ROSS CA). 9th Edn. Baltimore, MD: Williams and Williams, p: 329-345.

HOLICK MF (2003). Vitamin D a millenium perspective. *J Cell Biochem.,* **88(2):** 296-307.

HOLICK MF (2004a). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr,* **79:** 362-371.

HOLICK MF (2004b). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr, **80(6):*** 1678-1688.

HOLICK MF (2005a). Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results. *J Clin Endocrinol Metab,* **90(5):** 210.

HOLİCK MF (2005b). Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J,* **98:**1024-1027.

HOLICK MF (2005c). The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr,* **135(11):** 2739-2748.

HOLICK MF (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, **81:** 353-373.

HOLICK MF, GARABEDİAN M (2006). Vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (ed. FAVUS MJ). 6th Edn. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; p: 129-137.

HOLICK MF (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, **357:** 266-281.

HOLICK MF, CHEN TC (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, **87(4):** 1080-1086.

HOLICK MF (2010). Vitamin D: Extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **39:** 381-400.

HOLICK MF, BINKLEY NC, BISCHOFF-FERRARI HA, GORDON CM, HANLEY DA, HEANEY RP, MURAD MH, WEAVER CM, ENDOCRINE SOCIETY (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, **96(7):** 1911-1930.

HOGBERG G, GUSTAFSSON SA, HALLSTROM T, GUSTAFSSON T, KLAWITTER B, PETERSSON M (2012). Depressed adolescents in a case-series were low in vitamin D and depression was ameliorated by vitamin D supplementation. *Acta Paediatrica*, **101(7):** 779-783.

HUANG D, SWANSON EA, LIN CP, SCHUMAN JS, STINSON WG, CHANG W, HEE MR, FLOTTE T, GREGORY K, PULIAFITO CA, FUJIMOTO JG (1991). Optical coherence tomography. *Science*, **254(5035):** 1178-1181.

HUSMANN C, FRANK M, SCHMİDT B, JÖCKEL KH, ANTEL J, REİSSNER V, LİBUDA L, HEBEBRAND J, FÖCKER M (2017). Low 25(OH)-vitamin D concentrations are associated with emotional and behavioral problems in German children and adolescents. *PLoS ONE*, **12(8):**e0183091.

HYPPONEN E, LAARA E, REUNANEN A, JARVELIN MR, VIRTANEN SM (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet*, **358(9292):** 1500-1503.

HYPPÖNEN E, POWER C (2007). Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nation wide cohort study of dietary and life style predictors. *Am J Clin Nutr*, **85**: 860-868.

IKONEN H, PALANISWAMY S, NORDSTROM T, JARVELIN MR, HERZIG KH, JAASKELAINEN E, SEPPALA J, MIETTUNEN J, SEBERT S (2019). Vitamin D status and correlates of low vitamin D in schizophrenia, other psychoses and non-psychotic depression – The Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *Psychiatry Research*, **279:** 186-194.

IMAI CM, HALLDORSSON TI, EIRIKSDOTTIR G, COTCH MF, STEINGRIMSDOTTIR L, THORSDOTTIR I, LAUNER LJ, HARRIS T, GUDNASON V, GUNNARSDOTTIR I (2015). Depression and serum 25-hydroxyvitamin D in older adults living at northern latitudes- AGES-Reykjavik Study. *J Nutr Sci*, **4**: e37.

INOUE M, HIMORI N, KUNIKATA H, TAKESHITA T, AIZAWA N, SHIGA Y, OMODAKA K, NISHIGUCHI KM, TAKAHASHI H, NAKAZAWA T (2016). The reduction of temporal optic nerve head microcirculation in autosomal dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol*, **94(7):** e580-e585.

IQBAL A, DAHL A, LTEIF A, KUMAR S (2017). Vitamin D deficiency: A potential modifiable risk factor for cardiovascular disease in children with severe obesity. *Children*, **4(9):** 80.

ISMAIL S, ALLY N, ALLI HD (2020). Retinal nerve fibre layer thickness in a normal black South African population. *Eye*, **34(8)**: 1426-1431.

JAMESON JL, WEETMAN AP (2004). Tiroid bezi hastalıkları. *İç Hastalıkları Prensipleri* (eds. BRAUNWALD E, FAUCI AS, KASPER DL, HAUSER SL, LONGO DL, JAMESON JL). Harrison. 15 Edn. İstanbul; Çeviren: Sağlıker Y: Nobel Matbaacılık. s: 2060-2075.

JAKOVAC H (2020). COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **318:** E589.

JENSEN M, ABU-EL-HAIJA M, BISHOP W, RAHHAL RM (2015). Difficulty achieving vitamin D sufficiency with high-dose oral repletion therapy in infants with cholestasis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, **61(2):** 187- 189.

JI X, MAO J, ZHOU S (2017). Rs739837 polymorphism in MiR-885-3p Binding Site Within 3′-Untranslated region of vitamin D receptor is associated with a decreased risk of pressure ulcers. *Cell Physiol Biochem*, **44(6)**: 2129–2137.

JOHNSON JA, GRANDE JP, ROCHE PC, CAMPBELL RJ, KUMAR R (1995). Immunolocalization of the calcitriol receptor, calbindin-D28k and the plasma membrane calcium pump in the human eye. *Curr Eye Res*, **14(2):** 101-108.

JUNG SS, KIM MS, LEE DY (2014). Serum vitamin D status in children and adolescence with diabetes according to season and age. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, **19:** 13-19.

KAO KT, ABIDI N, RANASINHA S, BROWN J, RODDA C, MCCALLUM Z, ZACHARIN M, SIMM PJ, MAGNUSSEN CG, SABIN MA (2015). Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health*, **51(12):** 1207-1213.

KARADAVUT Kİ, BAŞARAN A, ÇAKÇI A (2002). Osteoporoz tedavisinde vitamin D'nin yeri. *Geriatri*, **5(3):** 115-122.

KARAGÜZEL G, DİLBER B, ÇAN G, ÖKTEN A, DEĞER O, HOLICK MF (2014). Seasonal vitamin D status of healthy school children and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* **58:** 654-560.

KAUR H, DONAGHUE KC, CHAN AK, BENITEZ-AGUIRRE P, HING S, LLOYD M, CUSUMANO J, PRYKE A, CRAIG ME (2011). Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care,* **34(6):** 1400-2.

KEİM SA, BODNAR LM, KLEBANOFF MA (2014). Maternal and cord blood 25(OH)-vitamin D concentrations in relation to child development and behaviour. *Paediatr Perinat Epidemiol,* **28(5):** 434-444.

KERLEY CP, HUTCHINSON K, CORMICAN L, FAUL J, GREALLY P, COGHLAN D, ELNAZIR B (2016). Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol,* **27(4):** 404-412.

KILINÇ M, SAĞER H, GANİYUSUFOĞLU E, DOBOĞLU Y, ÜLKER HANÇER N (2018). Yaz ve Kış Aylarını İçeren Dönemlerde Yaş ve Cins Gruplarına Göre D Vitamin [25(OH)D3] Düzey Değişimleri. *KSÜ Tıp Fak Der,* **13(3):** 77-80.

KİFT R, BERRY JL, VAİL A, DURKİN MT, RHODES LE, WEBB AR (2013). Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D status in UK South Asians compared to the white Caucasian population. *Br J Dermatol,* **169:** 1272-1278.

KİMLİN M, HARRİSON S, NOWAK M, MOORE M, BRODİE A, LANG C (2007). Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? *J Photochem Photo- biol B,* **89(2-3):** 139-147.

KNEKT P, KILKKINEN A, RISSANEN H, MARNIEMI J, SAAKSJARVI K, HELIOVAARA M (2010). Serum Vitamin D and the Risk of Parkinson Diseas. *Arch Neurol,* **67(7):** 808-811.

KOSZOWSKA AU, NOWAK J, DITTFELD A, BRONNCZYK-PUZONN A, KULPOK A, ZUBELEWICZ- SZKODZINSKA B (2014). Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent Eur J Immunol,* **39(2):** 260-264.

KOTB MA, KAMAL AM, ALDOSSARY NM, BEDEWİ MA (2019). Effect of vitamin D replacement on depression in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders,* **29:** 111-117.

KOVACS CS (2008). Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J ClinNutr*, **88:** 520-528.

KRUSE K (1995). Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. *Clinical Paediatric Endocrinology* (ed. BROOK CGD). 3th Edn, Backwell Science Ltd.Oxford, p: 712-743.

KUCHAY MS, JEVALIKAR GS, MITHAL A, MISHRA SK, DANG N (2016). Efficacy and safety of a single monthly dose of cholecalciferol in healthy school children. *J Pediatr Endocrinol Metab,* **29:** 413-416.

LAIRD E, THURSTON SW, VAN WIJNGAARDEN E, SHAMLAYE CF, MYERS GJ, DAVIDSON PW, WATSON GE, MCSORLEY EM, MULHERN MS, YEATES AJ, WARD M, MCNULTY H, STRAIN JJ (2017). Maternal vitamin D status and the relationship with neonatal anthropometric and childhood neurodevelopmental outcomes: results from the seychelles child development nutrition study. *Nutrients*, **9(11)**: 1235.

LATİC N, ERBEN RG (2020). Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci,* **21:** 6483.

LAYANA AG, MİNNELLA AM, GARHOFER G, ASLAM T, HOLZ FG, LEYS A, SİLVA R, DELCOURT C, SOUİED E, SEDDON JM (2017). Vitamin D and age-related macular degeneration. *Nutrients,* **9(10):** 1120.

LAUFS J, ANDRASON H, SIGVALDASON A, HALAPI E, THORSTEINSSON L, JÓNASSON K, SÖEBECH E, GISLASON T, GULCHER JR, STEFANSSON K, HAKONARSON H (2004). Association of vitamin D binding protein variants with chronic mucus hypersecretion in Iceland. *Am J Pharmacogenomics*, **4(1):** 63-8.

LE ROY OC, REBOLLO GM, MORAGA FM, XIMENADIAZ SM, CASTILLO-DURAN C (2010). Nutrición del Niño con Enfermedades Neurológicas Prevalentes. *Rev Chil Pediatr***, 81(2):** 103-113.

LEE S, LEE DK, CHOI E, LEE JW (2005). Identification of a functional vitamin D response element in the murine insig-2 promoter and its potential role in the differentiation of 3T3- L1 preadipocytes. *Molecular Endocrinology*, **19(2):** 399-408.

LEE SA, HONG S, KIM HJ, LEE SH, YUM HY (2013). Correlation between serum vitamin D level and the severity of atopic dermatitis associated with food sensitization. *Allergy Asthma Immunol Res*, **5:** 207-210.

LEE V, REKHI E, HOH KAM J, JEFFERY G (2012). Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function. *Neurobiol Aging,* **33(10):** 2382-2389.

LEE M, EBERT JR, KADAKIA MP, ZHANG J, CZERWINSKI SA (2016). Inverse associations between cardiometabolic risk factors and 25-hydroxyvitamin D in obese American children and adolescents. *Am J Hum Biol,* **28:** 736-742.

LEFFELAAR ER, VRIJKOTTE TGM, EIJSDEN MV (2010). Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: Results of the multi-ethnic Amsterdam born children and their development cohort. *British Journal of Nutrition,* **104:** 108-117.

LEUNG MM, HUANG RY, LAM AK (2010). Retinal nerve fiber layer thickness in normal Hong Kong chinese children measured with optical coherence tomography. *J Glaucoma*, **19:** 95-99.

LEWIS S, LUCAS RM, HALLIDAY J, PONSONBY AL (2010). Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res,* **54:** 1092-1102.

LI F, JIANG L, WILLIS-OWEN SA, ZHANG Y, GAO J (2011). Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese Han population. *BMC Med Genet,* **12**: 103.

LIU W, ZHANG L, XU HJ, Lİ Y, HU CM, YANG JY, SUN MY (2018). The anti-inflammatory effects of vitamin D in tumorigenesis. *Int J Mol Sci,* **19:** 2736.

LI YC, QIAO G, USKOKOVIC M, XIANG W, ZHENG W, KONG J (2004). Vitamin D: negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **89-90:** 387-392.

LILANI MZHA, ELAHI RT, AHMED A, ALAM MM, BATOOL SS (2019). Vitamin D supplementation: an innovative way to prevent asthma exacerbation in developing countries. *J Taibah Univ Med Sci,* **14(1)**: 99-100.

LIN WY, WAN L, TSAI CH (2006). Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's Thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal,* **20:** 109-112.

LIN Y, UBELS JL, SCHOTANUS MP, YIN Z, PINTEA V, HAMMOCK BD, WATSKY MA (2012). Enhancement of vitamin D metabolites in the eye following vitamin D3 supplementation and UV-B irradiation. *Curr Eye Res*, **37:** 871-878.

LITONJUA AA (2009). Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol,* **9(3):** 202-207.

LITONJUA AA (2013). Vitamin D and corticosteroids in asthma: synergy, interaction and potential therapeutic effects. *Expert Rev Respir Med,* **7(2):** 101-104.

LIU C, LU M, XIA X, WANG J, WAN Y, HE L, LI M (2015). Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta- analysis. *Nutr Hosp,* **32(4):** 1591-1594.

LIU J, DONG YQ, YIN J, YAO J, SHEN J, SHENG GJ, LI K, LV HF, FANG X, WU WF (2019). Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res,* **20(1)**: 161.

LİBUDA L, LAABS BH, LUDWİG C, BÜHLMEİER J, ANTEL J, HİNNEY A, NAARESH R, FÖCKER M, HEBEBRAND J, KONİG IR, PETERS T (2019). Vitamin D and the risk of depression: a causal relationship find- ings from a mendelian randomization study. *Nutrients,* **11(5):** 1085.

LİBUDA L, TİMMESFELD N, ANTEL J, HİRTZ R, BAUER J, FÜHRER D, ZWANZİGER D, ÖZTÜRK D, LANGENBACH G, HAHN D, RİNG S, PETERS T, HİNNEY A, BÜHLMEİER J, HEBEBRAND J, GRASEMANN C, FÖCKER M (2020). Effect of vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients: results of a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*, **59(8):** 3415-3424.

LOTFİ A, SHİASİ K, AMİNİ R, JAHANGİRİ M, SHARİF MR, AKBARİ H, TALARI H, HAJMOBİNİ Z, HAMİ K, KASHANİ HH (2016). Comparing the effects of two feeding methods on metabolic bone disease in newborns with very low birth weights. *Glob J Health Sci*, **8(1):** 249-254.

LU L, LU Q, CHEN W, LI J, LI C, ZHENG Z (2018). Vitamin D3 protects against diabetic retinopathy by inhibiting high-glucose-induced activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *J Diabetes Res*, **2018:** 8193523.

MAESTRO B, MOLERO S, BAJO S, DAVILA N, CALE C (2002). Transcription a lactivation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D (3). *Cell Biochem Funct*, **20(3):** 227-232.

MAGNUS MC, STENE LC, HABERG SE, NAFSTAD P, STIGUM H, LONDON SJ, NYSTAD W (2013). Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin d level and early childhood respiratory disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol*, **27(6):** 532-541.

MAKOUI MH, IMANI D, MOTALLEBNEZHAD M, AZIMI M, RAZI B (2020). Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: meta- analysis based on 17 case-control studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **124(1):** 57-69.

MALLIARAKI N, LAKIOTAKI K, VAMVOUKAKI R, NOTAS G, TSAMARDINOS I, KAMPA M, CASTANAS E (2019). Translating vitamin D transcriptomics to clinical evidence: analysis of data in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, followed by clinical data meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **197**: 105505.

MARGULIES SL, KURIAN D, ELLIOTT MS, HAN Z (2015). Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes--think in and outside the gut. *J Dig Dis*, **16(11):** 617-633.

MARKSTAD T, HESSE V, SIEBENHUNER M, JAHREIS G, AKSNES L, PLENERT W, AARSKOG D (1987). Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. *Am J Clin Nutr*, **46:** 652-658.

MARTENS PJ, GYSEMANS C, VERSTUYF A, MATHİEU C (2020). Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*, **12:** 1248.

MARTİN A, DAVİD V, QUARLES LD (2012). Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*, **92:** 131-155.

MASLOVA E, HANSEN S, JENSEN CB, THORNE-LYMAN AL, STROM M, OLSEN SF (2013). Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease–a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth,* **13(1):**199.

MASUD F (2007). Vitamin D levels for optimum bone health. *Singapore Med J*, **48:** 207-212.

MATSUOKA LY, WORTSMAN J, HADDAD JG, HOLLIS BW (1989). In vivo threshold for cutaneous synthesis of vitamin D3. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, **114(3):** 301–305.

MCCARTHY MM (2008). Estradiol and the developing brain. *Physiol Rev*, **88:** 91-124.

MCGRATH JJ, EYLES DW, PEDERSEN CB, ANDERSON C, KO P, BURNE TH, NORGAARD-PEDERSEN B, HOUGAARD DM, MORTENSEN PB (2010). Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry,* **67:** 889-894.

MEDDEB N , SAHLI H, CHAHED M, ABDELMOULA J, FEKI M, SALAH H, FRINI S, KAABACHI N, BELKAHIA CH, MBAZAA R, ZOUARI B, SELLAMI S (2005). Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteeoporos Int*, **16(2):** 180-183.

MEHRAMIZ M, KHAYYATZADEH SS, ESMAILY H, GHASEMI F, SADEGHI-ARDEKANI K, TAYEFI M, MIRMOUSAVI SJ, HANACHI P, BAHRAMI-TAGHANAKI H, ESLAMI S, VATANPARAST H, FERNS GA, GHAYOUR-MOBARHAN M, AVAN A (2019). Associations of vitamin D binding protein variants with the vitamin D-induced increase in serum 25-hydroxyvitamin D. *Clin Nutr ESPEN*, **29**: 59-64.

MIYAKE Y, TANAKA K, OKUBO H, SASAKI S, ARAKAWA M (2014). Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology,* **113(1):** 82-7.

MİCHAELSSON K, MELHUS H, LARSSON SC (2018). Serum 25-hydroxy vitamin D concentrations and major depression: a Mendelian randomization study. *Nutrients*, **10(12):** 1987.

MİSHAL AA (2001). Effect of different dress styles on D vitamini levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int*, **12:** 931-935.

MİTHAL A, WAHL DA, BONJOUR J-P, BURCKHARDT P, DAWSON-HUGHES B, EİSMAN JA, FULEIHAN GE, JOSSE RG, LİPS P, MORALES-TORRES J (2009). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*, **20(11):** 1807-1820.

MORALES E, GUXENS M, LLOP S, CLARA L RODRÍGUEZ-BERNAL, ADONİNA TARDÓN, ISOLİNA RİAÑO, JESÚS IBARLUZEA, NEREA LERTXUNDİ, MERCEDES ESPADA, AGUEDA RODRİGUEZ, JORDİ SUNYER, INMA PROJECT (2012). Circulating 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy and infant neuropsychological development. *Pediatrics*, **130(4):** e913–920.

MORETTI R, MORELLI ME, CARUSO P (2018). Vitamin D in neurological diseases: A rationale for a pathogenic impact. *Int J Mol Sci*, **19**: 2245.

MILLEN AE, VOLAND R, SONDEL SA, PAREKH N, HORST RL, WALLACE RB, HAGEMAN GS, CHAPPELL R, BLODI BA, KLEIN ML, GEHRS KM, SARTO GE, MARES JA, CAREDS STUDY GROUP (2011). Vitamin D status and early age-related macular degeneration in postmenopausal women. *Arch Ophthalmol*, **129(4):** 481-489.

MITTAL H, RAI S, SHAH D, MADHU SV, MEHROTRA G, MALHOTRA RK, GUPTA P (2014). 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*, **51:** 265-272.

MOHAN R, MOHAN G, SCOTT JX, RAJENDRAN A, PARAMASIVAM V, RAVINDRAN M (2016). Vitamin D insufficiency among children with cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*, **37(1):** 14-19.

MONANGI N, SLAUGHTER JL, DAWODU A, SIMITH C, AKINBI HT (2014). Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, **99(2):** 166-168.

MONTERO-ARIAS F, SEDÓ-MEJÍA G, RAMOS-ESQUIVEL A (2013). Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res*, **5(5):** 283-288.

MUNGER K, LEVIN L, HOLLIS BW, HOWARD N S, ASCHERIO A (2006). Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*, **296(23):** 2832-2838.

MUNNS CF, SHAW N, KIELY M, SPECKER BL, THACHER TD, OZONO K, MICHIGAMI T, TIOSANO D, MUGHAL MZ, MAKITIE O, RAMOS-ABAD L, WARD L, DIMEGLIO LA, ATAPATTU N, CASSINELLI H, BRAEGGER C, PETTIFOR JM, SETH A, IDRIS HW, BHATIA V, FU J, GOLDBERG G, SAVENDAHL L, KHADGAWAT R, PLUDOWSKI P, MADDOCK J, HYPPÖNEN E, ODUWOLE A, FREW E, AGUIAR M, TULCHİNSKY T, BUTLER G, HOGLER W (2016). Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, **101:** 394-415.

MURUGESWARİ P, FİROZ A, MURALİ S, VİNEKAR A, KRİSHNA L, ANANDULA VR, JEYABALAN N, CHEVOUR P, JAYADEV C, SHETTY R, CARPENTİER G, KUMARAMANİCKAVEL G, GHOSH A, DAS D (2020). Vitamin-D3 (α-1, 25(OH) 2D3) Protects Retinal Pigment Epithelium From Hyperoxic Insults. *IOVS*, **61:** 4.

MUSTAPA KAMAL BASHA MA, MAJID HA, RAZALI N, YAHYA A (2020). Risk of eczema, wheezing and respiratory tract infections in the first year of life: A systematic review of vitamin D concentrations during pregnancy and at birth. *PLoS One,* **15(6)**: e0233890.

MUTLU A, MUTLU GY, ÖZSU E, ÇİZMECİOĞLU FM, HATUN Ş (2011). Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol,* **3:** 179-183.

MWANZA JC, BUDENZ DL (2016). Optical coherence tomography platforms and parameters for glaucoma diagnosis and progression. *Curr Opin Ophthalmol,* **27(2):** 102-110.

NASIRI-KALMARZI R, ABDI M, HOSSEINI J, TAVANA S, MOKARIZADEH A, RAHBARI R (2019). Association of vitamin D genetic pathway with asthma susceptibility in the Kurdish population. *J Clin Lab Anal*, **31**: e23039.

NEBBIOSO M, BUOMPRISCO G, PASCARELLA A, PESCOSOLIDO N (2015). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on eye disorders: A critical review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition,* **57(3):** 559-565.

NORMAN AW (1998). Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D and 25-hydroxyvitamin D: integral components of vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nut,* **67:** 1108-1110.

NORMANDO P, SANTOS-REBOUÇAS C, LEUNG C, EPEL E, FONSECA AC, ZEMBRZUSKI V, FAERSTEIN E, BEZERRA FF (2020). Variants in gene encoding for vitamin D binding protein were associated with leukocyte telomere length: The Pró-Saúde study. *Nutrition*, **71**: 110618.

OH C, KEATS EC, BHUTTA ZA (2020). Vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low- and middle-income countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients,* **12(2):** 491.

OLIVEIRA C, HARIZMAN N, GIRKIN CA, XIE A, TELLO C, LIEBMANN JM, RITCH R (2007). Axial length and optic disc size in normal eyes. *Br J Ophthalmol,* **91(1):** 37-9.

OLMEZ D, BOBER E, BUYUKGEBIZ A, CIMRIN D (2006). The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents. *Acta Paediatr*, **95:** 1266-1269.

ONDER A, CETİNKAYA S, TUNC O, AYCAN Z (2013). Evaluation of bone mineral density in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **26:** 1077-1081.

O'NEİLL CM, KAZANTZİDİS A, RYAN MJ, BARBER N, SEMPOS CT, DURAZO-ARVİZU RA, JORDE R, GRİMNES G, EİRİKSDOTTİR G, GUDNASON V, COTCH MF, KİELY M, WEBB AR, CASHMAN KD (2016). Seasonal Changes in vitamin D-effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients*, **8:** 533.

ORAL D, ATMACA LS (2001). Optik tomografi. *T Klin J Ophthalmol*, **10:** 34-40.

OUDSHOORN C, MATTACE-RASO FU, VAN DER VELDE N, COLIN EM, VAN DER CAMMEN TJ (2008). Higher serum vitamin D3 levels are asso- ciated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **25:** 539-543.

OZKAN B (2010). Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, **4:** 137-143.

OZONOFF S, YOUNG GS, CARTER A, MESSINGER D, YIRMIYA N, ZWAIGENBAUM L, BRYSON S, CARVER LJ, CONSTANTINO JN, DOBKINS K, HUTMAN T, IVERSON JM, LANDA R, ROGERS SJ, SIGMAN M, STONE WL (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, **128:** e488-e495.

OZTURK THOMAS G, TUTAR E, TOKUC G, OKTEM S (2019). 25-hydroxy Vitamin D levels in pediatric asthma patients and its link with asthma severity. *Cureus*, **11(3):** e4302.

ÖHLUND I, LİND T, HERNELL O, SİLFVERDAL S, LİV P, AKESON PK (2020). Vitamin D status and cardiometabolic risk markers in young Swedish children: a double-blind randomized clinical trial comparing different doses of vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr*, **111(4):** 779-786.

ÖNER C, AVCI GK, TOSUNOĞLU F (2001). Postmenopozal Kadınlarda Obesite, İnsülin Düzeyi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişkiler. *J PMR Sci*, **47:** 24-27.

ÖNER V, TÜRKYILMAZ K, KÜÇÜKALİ TÜRKYILMAZ A, ŞEKERYAPAN B, DURMUŞ M (2013). Effect of low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Retinal Nerve Fiber Layer Thickness. *Ret-Vit*, **21:**43-47.

ÖZKAN B, KARAGÜZEL G (2014). Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşı* (eds SAKA N, AKÇAY T). Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; s: 183-189.

ÖZKAN B, DÖNERAY H (2011). D Vitamininin Iskelet Sistemi Dışı Etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, **54:** 99-119.

ÖZKASAP S, TÜRKYILMAZ K, DERECİ S, ÖNER V, CALAPOĞLU T, CÜRE MC, DURMUŞ M (2013). Assessment of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with vitamin B12 deficiency. *Childs Nerv Syst*, **29(12):** 2281-2286.

PADRON GT, HERNANDEZ-TRUJILLO V (2015). Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Pediatrics,* **136(Supplement 3)**: S224–S.

PANARESE A, SHAHİNİ E (2020). Letter: Covid-19, and vitaminD. *Aliment Pharmacol Ther,* **51(10):** 993-995.

PAREKH N, CHAPPELL RJ, MILLEN AE, ALBERT DM, MARES JA (2007). Association between vitamin D and age-related macular degeneration in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol,* **125(5):** 661-669.

PARKER G.B, BROTCHIE H, GRAHAM RK (2017). Vitamin D and Depression. *J Affect Dis,* **208:** 56–61.

PARLAK M, KALAY S, KALAY Z, KIRECCI A, GUNEY O, KOKLU E (2014). Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med,* **28(5):** 548-551.

PAWAR N, MAHESHWARI D, RAVINDRAN M, RAMAKRISHNAN R (2014). Retinal nerve fiber layer thickness in normal Indian pediatric population measured with optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol,* **62(4):** 412-418.

PECANHA MB, FREITAS RB, MOREIRA TR, SILVA LS, OLIVEIRA LL, CARDOSO SA (2019). Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing. *J Bras Pneumol,* **45:** e20170431.

PENDO K, DEGIORGIO CM (2016). Vitamin D3 for the treatment of epilepsy: basic mechanisms, animal models, and clinical trials. *Front Neurol,* **7:** 218.

PERONI DG, PIACENTINI GL, CAMETTI E, CHINELLATO I, BONER AL (2011). Correlation between serum 25-hydroxy vitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol,* **164:** 1078-1082.

PETERSEN RA, DALSKOV SM, SORENSEN LB, HJORTH MF, ANDERSEN R, TETENS I, KRARUP H, RİTZ C, ASTRUP A, MİCHAELSEN KF (2015). Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. *Br J Nutr,* **114:** 1647-1655.

PETRARCA C, CLEMENTE E, AMATO V, GATTA A, CORTESE S, LAMOLINARA A, ROSSİ C, ZANOTTA S, MİSTRELLO G, PAGANELLİ R, Dİ GİOACCHİNO M (2016). Vitamin D3 improves the effects of low dose Der p 2 allergoid treatment in Der p 2 sensitized BALB/c mice. *Clin Mol Allergy,* **5(14):** 7.

PITTAS AG, LAU J, HU FB, DAWSON-HUGHES B (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta- analysis. *J Clin Endocrin Metab,* **92(6):** 2017-2029.

POON AH, MAHBOUB B, HAMID Q (2013). Vitamin D deficiency and severe asthma. *Pharmacol Ther*, **140(2):** 148-155.

PRENTICE A (2008). Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev*, **66(10 Suppl 2):** S153-164.

PRONICKA E, CIARA E, HALAT P, JANIEC A, WÓJCIK M, ROWIŃSKA E, ROKICKI D, PŁUDOWSKI P, WOJCIECHOWSKA E, WIERZBICKA A, KSIĄŻYK JB, JACOSZEK A, KONRAD M, SCHLINGMANN KP, LITWIN M (2017). Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *J Appl Genet*, **58(3):** 349-353.

PRUFER K, VEENSTRA TD, JIRIKOWSKI GF, KUMAR R (1999). Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat*, **16(2):** 135-145.

PLUDOWSKI P, KARCZMAREWICZ E, BAYER M, CARTER G, CHLEBNA-SOKOL D, CZECH-KOWALSKA J, DEBSKİ R, DECSİ T, DOBRZANSKA A, FRANEK E, GLUSZKO P, GRANT WB, HOLICK MF, YANKOVSKAYA L, KONSTANTYNOWICZ J, KSIAZYK JB, KSIEZOPOLSKA-ORLOWSKA K, LEWIŃSKI A, LITWIN M, LOHNER S, LORENC RS, LUKASZKIEWICZ J, MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E, MILEWICZ A, MISIOROWSKI W, NOWICKI M, POVOROZNYUK V, ROZENTRYT P, RUDENKA E, SHOENFELD Y, SOCHA P, SOLNICA B, SZALECKI M, TALALAJ M, VARBIRO S, ZMIJEWSKI MA (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*, **64(4):** 319-327.

PYRZAK B, WITKOWSKA-SEDEK E, KRAJEWSKA M, DEMKOW U, KUCHARSKA AM (2015). Metabolic and immunological consequences of vitamin D deficiency in obese children. *Adv Exp Med Biol*, **840:** 13-19.

RADHAKİSHUN N, VAN VLİET M, VON ROSENSTİEL I, WEİJER O, DİAMANT M, BEİJNEN J, BRANDJES D (2015). High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. *Eur J Pediatr*, **174(2):** 183-190.

RAHMAN A, AL-TAİAR A, SHABAN L, AL-SABAH R, AL-HARBİ A, OLUSEGUN MOJİMİNİYİ (2018). Plasma 25-Hydroxy Vitamin D Is Not Associated with Either Cognitive Function or Academic Performance in Adolescents. *Nutrients*, **10(9):** 1197.

RANCE K (2014). The emerging role of vitamin D in asthma management. *J Am Assoc Nurse Pract*, **26(5):** 263-267.

REINHOLZ M, RUZICKA T, SCHAUBER J (2012). Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy*, **42:** 817-826.

REINS RY, MCDERMOTT AM (2015). Vitamin D: Implications for Ocular Disease and Therapeutic Potential. *Exp Eye Res*, **134:** 101-110.

REİS JP, VONMÜHLEN D, MİLLER ER, MICHOS ED, APPEL LJ (2009). VitaminDstatusand cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*, **124(3):** e371-379.

RODRIGUEZ A, GARCIA-ESTEBAN R, BASTERRETXEA M, LERTXUNDI A, RODRIGUEZ-BERNAL C, INIGUEZ C, RODRIGUEZ-DEHLI C, TARDON A, ESPADA M, SUNYER J, MORALES E (2015). Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*, **122(12):** 1695-1704.

ROH YE, KIM BR, CHOI WB, KIM YM, CHO MJ, KIM HY, PARK KH, KIM KH, CHUN P, KIM SY, KWAK MJ (2016). Vitamin D deficiency in children aged 6 to 12 years: single center's experience in Busan. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, **21(3):** 149-154.

RONNEFARTH G, MISSELWITZ J (2000). Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft fur padiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol*, **14:** 1016-1021.

ROSEN CJ (2011). Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*, **364**: 248-254.

ROSENDAHL J, PELKONEN AS, HELVE O, HAUTA-ALUS H, HOLMLUND-SUİLA E, VALKAMA S, ENLUND-CERULLO M, VILJAKAINEN H, HYTINANTTI T, MAKITIE O, ANDERSON S, MAKELA MJ (2010). High-dose vitamin D supplementation does not prevent allergic sensitization of infants. *J Pediatr*, **209:** 139-145.

ROSTAND SG (1997). Ultraviolet Light May Contribute to Geographic and Racial Blood Pressure Differences. *Hypertension*, **30:** 150-156.

SAAD K, ABDEL-RAHMAN AA, ELSEROGY YM, AL-ATRAM AA, CANNELL JJ, BJORKLUND G, ABDEL-REHEIM MK, OTHMAN HAK, EL-HOUFEY AA, ABD EL AZIZ NHR, ABD EL BASEER KA, AHMED AE, ALI MA (2016). Vitamin D status in autism spec- trum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*, **19:** 346-351.

SABET SJ, DARJATMOKO SR, LINDSTROM MJ, ALBERT DM (1999). Antineoplastic effect and toxicity of 1,25- dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D3 in athymic mice with Y-79 human retinoblastoma tumors. *Arch. Ophthalmol*, **117:** 365-370.

SABETTA JR, DEPETRİLLO P, CİPRİANİ RJ, SMARDİN J, BURNS LA, LANDRY ML (2010). Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE*, **5(6):** e11088.

SAENZ-DE-VITERİ M, SADABA LM (2016). Medicine Optical Coherence Tomography Assessment Before and After Vitamin Supplementation in a Patient With Vitamin A Deficiency: A Case Report and Literature Review. *Medicine (Baltimore),* **95(6):** e2680.

SAGGESE G, VIERUCCİ F, BOOT AM, CZECH-KOWALSKA J, WEBER G, CAMARGO CA, MALLET E, FANOS M, SHAW JN, HOLİCK MF (2015). Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr,* **174:** 565-576.

SAGGESE G, VIERUCCI F, PRODAM F, CARDINALE F, CETIN I, CHIAPPINI E, DE' ANGELIS GL, MASSARI M, MIRAGLIA DEL GIUDICE E, MIRAGLIA DEL GIUDICE M, PERONI D, TERRACCIANO L, AGOSTINIANI R, CAREDDU D, GHIGLIONI DG, BONA G, DI MAURO G, CORSELLO G (2018). Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr,* **44(1):** 51.

SAHU M, DAS V, AGGAR WA, RAWAT V, SAXENA P, BHATIA V (2009). Vitamin D replacement in pregnant women in rural North India: a pilot study. *Eur J Clin Nutr,* **63:** 1157-1159.

SAKI F, DABBAGHMANESH MH, OMRANI GR, BAKHSHAYESHKARAM M (2015). Vitamin D deficiency and its associated risk factors in children and adolescents in southern Iran. *Public Health Nutr,* **20(10):** 1851-1856.

SALARI M, JANGHORBANI M, ETEMADIFAR M, DEHGHANI A, RAZMJOO H, NADERIAN G (2015). Effects of vitamin D on retinal nerve fiber layer in vitamin D deficient patients with optic neuritis: Preliminary findings of a randomized, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci,* **20(4):** 372-378.

SALCHOW DJ, OLEYNIKOV YS, CHIANG MF, KENNEDY-SALCHOW SE, LANGTON K, TSAI JC, AL-ASWAD LA (2006). Retinal nerve fiber layer thickness in normal children measured with optical coherence tomography. *Ophthalmology,* **113(5):** 786-791.

SAMOCHOCKI Z, BOGACZEWICZ J, JEZIORKOWSKA R, SYSA-JĘDRZEJOWSKA A, GLIŃSKA O, KARCZMAREWICZ E, MCCAULİFFE DP, WOŹNİACKA A (2013). Vitamin D effects in atopic derma- titis. *J Amer Academy Dermatol,* **69:** 238-244.

SAPONARO F, SABA A, ZUCCHİ R (2020). An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci,* **21(18):** 6573.

SAVASTİO S, POZZI E, TAGLIAFERRI F, DEGRANDİ R, CİNQUATTİ R, RABBONE I, BONA G (2020). Vitamin D and cardiovascular risk: which implications in children? *Int J Mol Sci,* **21(10):** 3536.

SCHÄFER TK, HERRMANN-LİNGEN C, MEYER T (2016). Association of circulating 25-hydroxyvitamin D with mental well-being in a population-based, nationally representative sample of German adolescents. *Qual Life Res*, **25(12):** 3077-3086.

SCHMİDT RJ, NİU Q, EYLES DW, HANSEN RL, LOSİF A (2019). Neonatal vitamin D status in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the CHARGE case– control study. *Autism Res*, **12(6):** 976-988.

SEARING DA, LEUNG DYM (2010). Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin N Am*, **30:** 397-409.

SHAH GB, SHARMA S, MEHTA AA, GOYAL RK (2000). Oculohypotensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in acute and chronic models of glaucoma. *J Cardiovasc Pharmacol*, **36:** 169-175.

SHARİF A, KASHANİ HH AND SHARİF MR (2020). Association of 25-hydroxy vitamin D with asthma and its severity in children: a case–control study. *Clin Mol Allergy*, **18:**7.

SHARMA S, KAUR T, MALHOTRA SK, RAI J, CHAUDHARI S (2017). Correlation of Vitamin D3 Levels and SCORAD Index in Atopic Dermatits: A Case Control Study. *J Clin Diagn Res*, **11:** WC01-WC03.

SHEKARRIZ-FOUMANI R, KHODAIE F (2016). The Correlation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Deficiency With Risk of Breast Neoplasms: A Systematic Review. *Iran J Cancer Prev*, **9(3):** e4469.

SHIBATA M, SUZUKI A, SEKIYA T, SEKIGUCHI S, ASANO S, UDAGAWA Y, ITOH M (2011). High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J bone miner metab*, **29(5):** 615-620.

SHIN YH, KIM KE, LEE C, SHIN HJ, KANG MS, LEE HR, LEE YJ (2012). High prevalence of Vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea. *Eur J Pediatr*, **171(10):** 1475-1480.

SHIN YH, YU J, KIM KW, AHN K, HONG S-A, LEE E, YANG S-I, JUNG Y-H, KIM HY, SEO J-H (2013). Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study (COCOA). *Korean J Pediatr*, **56(10):** 439-445.

SHNEIDER BL, MAGEE JC, BEZERRA JA, HABER B, KARPEN SJ, RAGHUNATHAN T, ROSENTHAL P, SCHWARZ K, SUCHY F, KERKAR N, TURMELLE Y, WHITINGTON P, ROBUCK P, SOKOL R, CHILDHOOD LİVER DISEASE RESEARCH EDUCATION NETWORK (CHILDREN) (2012). Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics*, **130(3):** 607-614.

SIMÕES TM, DA SILVA R, BIANCO B, FONSECA FLA, SOLÉ D, SARNI R (2019). Vitamin D levels, frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms, and associations with overweight and asthma in Brazilian school children. *Ann Nutr Metab*, **75(4)**: 238-245.

SKENDER S, BOHM J, SCHROTZ-KING P, CHANG- CLAUDE J, SIEGEL EM, STEINDORF K, OWEN RW, OSE J, HOFFMEISTER M, BRENNER H, ULRICK CM (2017). Plasma 25-Hydroxyvitamin D3 Levels in Colorectal Cancer Patients and Associations with Physical Activity. *Nutr Cancer*, **69(2):** 229-237.

SMOTKIN-TANGORRA M, PURUSHOTHAMAN R, GUPTA A, NEJATI G, ANHALT H, TEN S (2007). Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*, **20:** 817-823.

SOKOL RJ, HEUBI JE, IANNACCONE S, BOVE KE, BALISTRERI WF (1983). Mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis. *Gastroenterology*, **85(5):** 1172-1182.

SONG TJ, CHU MK, SOHN JH, AHN HY, LEE SH, CHO SJ (2018) Effect of Vitamin D Deficiency on the Frequency of Headaches in Migraine. *J Clin Neurol*, **14(3):** 366-373.

SONG L, LUO X, JIANG Q, CHEN Z, ZHOU L, WANG D, CHEN A (2020). Vitamin D Supplementation is Beneficial for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, **18(2):** 203-213.

ST-ARNAUD R (2008). The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys*, **473:** 225-230.

STUBBS G, HENLEY K, GREEN J (2016). Autism: Will vitamin D supple- mentation during pregnancy and early childhood reduce the recurrence rate of autism in newborn siblings? *Med Hypotheses,* **88:** 74-78.

SVOREN BM, VOLKENING LK, WOOD JR, LAFFEL LM (2009). Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes Mellitus. *J Pediatr*, **154:** 132-134.

SWANGTRAKUL N, MANUYAKORN W, MAHACHOKLERTWATTANA P, KIEWNGAM P, SASISAKULPORN C, JOTIKASTHIRAPA W, KAMCHAISATIAN W, BENJAPONPITAK S (2019). Effect of vitamin D on lung function assessed by forced oscillation technique in asthmatic children with vitamin D deficiency: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Asian Pac J Allergy Immunol*.

TAKIISHI T, GYSEMANS C, BOULLION R, MATHIEU C (2010). Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*, **39:** 419-446.

TANG J, ZHOU R, LUGER D, ZHU W, SILVER PB, GRAJEWSKI RS, SU SB, CHAN CC, ADORINI L, CASPI RR (2009). Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*, **182(8):** 4624-4632.

TANGPRICHA V, KELLY A, STEPHENSON A, MAGUINESS K, ENDERS J, ROBINSON KA, MARSHAL BC, BOROWİTZ D, CYSTİC FIBROSIS FOUNDATION VİTAMİN D EVIDENCE-BASED REWIEW COMMİTTEE (2012). An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab*, **97(4):** 1082-1093.

TANYILDIZ HG, YAVUZ G, ÜNAL E, DİNÇASLAN H, TAÇYILDIZ N (2019). Tanı Anında Vitamin D Eksikliği Saptanan Kanser Hastalarının Vitamin D Düzeyleri ve Vitamin D Eksikliği Etiyolojilerinin Araştırılması. *Van Tıp Dergisi*, **26(1):** 24-28.

TAŞLI MUMCU G, BAYRAKTAR Ş, İZGİ B, CEBECİ Z (2013). Oküler hipertansiyon tanılı hastalarda santral kornea kalınlığı ve RSLT kalınlığı ve ganglion hücre kompleksinin karşılaştırılması. *TJO*, **43:** 6.

TELCIAN AG, ZDRENGHEA MT, EDWARDS MR, LAZA-STANCA V, MALLIA P, JOHNSTON SL, STANCIU LA (2017). Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells *in vitro. Antiviral Res.*, **137:** 93-101.

TEROCK J, HANNEMANN A, VAN DER AUWERA S, JANOWITZ D, SPITZER C, BONK S, VÖLZKE H, GRABE HJ (2020). Posttraumatic stress disorder is associated with reduced vitamin D levels and functional polymorphisms of the vitamin D binding-protein in a population-based sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **96:** 109760.

TEZEL B (2013). Bebeklerde D vitamini eksikliğinin önlenmesi programı ve değerlendirilmesi. *XII. Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 1-5 Ekim 2013, Edirne: Kongre Kitabı*, s: 63-65.

THACHER TD, LEVINE M (2017). CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **173**: 333-336.

THORISDOTTIR B, GUNNARSDOTTIR I, VIDARSDOTTIR AG, SIGURDARDOTTIR S, BIRGISDOTTIR BE, THORSDOTTIR I (2019). Infant Feeding, Vitamin D and IgE Sensitization to Food Allergens at 6 Years in a Longitudinal Icelandic Cohort. *Nutrients*, **11**: 7.

THUESEN B, SKAABY T, HUSEMOEN L, FENGER M, JØRGENSEN T, LINNEBERG A (2015). The association of serum 25-OH vitamin D with atopy, asthma, and lung function in a prospective study of Danish adults. *Clin Exp Allergy*, **45(1):** 265-272.

TOHARI AM, ALMARHOUN M, ALHASANI RH, BISWAS L, ZHOU X, REILLY J, ZENG Z, SHU X (2020). Protection by vitamin D against high-glucose-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Exp. Cell Res,* **392:** 112023.

TOLPPANEN AM, SAYERS A, FRASER WD, LEWİS G, ZAMMİT S, LAWLOR DA (2012) The association of serum 25-hydroxyvitamin D3 and D2 with depressive symptoms in childhood—a prospective cohort study. *J Child Psychol Psychiatry,* **53(7):** 757-766.

TOMEI S, SINGH P, MATHEW R, MATTEI V, GARAND M, ALWAKEEL M, SHARIF E, AL KHODOR S (2020). The Role of Polymorphisms in Vitamin D-Related Genes in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients,* **12(9):** 2608.

TOPAL İ, MERTOĞLU C, ARSLAN YK, GÜMÜŞ A, SÜRÜCÜ KARA İ, PEKER N (2018). Erzincan Bölgesindeki Çocukların D Vitamini Seviyelerinin Yaş, Cinsiyet ve Mevsimlere Göre Değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi,* **23(4):** 168-172.

TRUMP DL, DEEB KK, JOHNSON CS (2010). Vitamin D: considerations in the continued development as an agent for cancer prevention and therapy. *Cancer J,* **16(1):** 1-9.

TSIARAS WG, WEINSTOCK MA (2010). Commentary: Ultraviolet irradiation and oral ingestion as sources of optimal vitamin D. *J Am Acad Dermatol,* **62:** 935-936.

TURER CB, LIN H, FLORES G (2013). Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics,* **131**: e152–161.

TÜRKYILMAZ K, ÖNER V, ÖZKASAP V, ŞEKERYAPAN B, DERECİ S, DURMUŞ M (2013). Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with iron deficiency anemia. *Eur J Ophthalmol,* **23(2):** 217-22.

UÇAR F, TAŞLIPINAR MY, SOYDAŞ AÖ, ÖZCAN N (2012). Ankara Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda 25-OHD vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci*, **2:** 12-15.

URO M, BEAUCHET O, CHERIF M, GRAFFE A, MILEA D, ANNWEILER C (2015). Age-Related Vitamin D Deficiency Is Associated with Reduced Macular Ganglion Cell Complex: A Cross-Sectional High-Definition Optical Coherence Tomography Study. *PLoS One*, **10(6):** e0130879.

UYSALOL M, MUTLU LC, SARACOGLU GV, KARASU E, GUZEL S, KAYAOGLU S, UZEL N (2013). Childhood asthma and vitamin D deficiency in Turkey: is there causeand effect relationship between them *Ital J Pediatr*, **39:** 78.

VALERIO G, MAFFEIS C, SAGGESE G, AMBRUZZI MA, BALSAMO A, BELLONE S, BERGAMINI M, BERNASCONI S, BONA G, CALCATERRA V, CANALI T, CAROLI M, CHIARELLI F, CORCIULO N, CRINO A, DI BONITO P, DI PIETRANTONIO V, DI PIETRO M, DI SESSA A, DIAMANTI A, DORIA M, FINTINI D, FRANCESCHI R, FRANZESE A, GUISSANI M, GRUGNI G, LAFUSCO D, LUGHETTI L, LAMBORGHINI A, LICENZIATI MR, LIMAURO R, MANCO M, REGGIANI LM, MARCOVECCHIO L, MARSCIANI A, DEL GUIDICE EM, MORANDI A, MORINO G, MORO B, NOBILI V, PERRONE L, PICCA M, PIETROBELLI A, RAGUSA L, RICOTTI R, STILLI S, STREET ME, TRIFIRO G, ZITO E (2018). Diagnosis, treatment and prevention of pediatric obesity: Consensus position statement of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology and the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr,* **44:** 88.

VAN BALLEGOOIJEN AJ, REINDERS I, VISSER M, BROUWER IA (2013). Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J,* **165**: 655-664.

VAN DER SCHAFT J, KOEK HL, DIJKSTRA E, VERHAAR HJ, VAN DER SCHOUW YT, EMMELOT-VONK MH (2013). The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev,* **12:** 1013-1023.

VASSALLO MF, CAMARGO CA (2010). Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol,* **126:** 217-222.

VEENA SR, KRISHNAVENI GV, SRINIVASAN K, THAJNA KP, HEGDE BG, GALE CR, FALL CH (2017). Association between maternal vitamin D status during pregnancy and offspring cognitive function during childhood and adolescence. *Asia Pac J Clin Nutr,* **26(3)**: 438-449.

VERHOEFF FH (1966). Retinoblastoma undergoing spontaneous regression. Calcifying agent suggested in treatment of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol,* **62:** 573-574.

VICENTE CT, REVEZ JA, FERREIRA MAR (2017). Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. *Clin Transl Immunol,* **6(12)**: e165.

VIERUCCI F, DEL PISTOIA M, FANOS M, GORI M, CARLONE G, ERBA P, MASSIMETTI G, FEDERICO G, SAGGESE G (2013). Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr,* **172(12):** 1607-1617.

VIERUCCI F, DEL PISTOIA M, FANOS M, ERBA P, SAGGESE G (2014). Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr,* **40**: 54.

VILLAMOR E, MARIN C, MORA-PLAZAS M, BAYLIN A (2011). Vitamin D deficiency and age at menarche: a prospective study. *Am J Clin Nutr,* **94(4):** 1020-1025.

VIRTANEN JK, GINIATULLIN R, MANTYSELKA P, VOUTILAINEN S, NURMI T, MURSU J, KAUHANEN J, TUOMAINEN TP (2017). Low serum 25-hydroxyvitamin D is Associated With Higher Risk Of Frequent Headache In Middle-Aged And Older Men. *Scientific Reports*, **7:** 39697.

VİMALESWARAN KS, BERRY DJ, LU C, TİKKANEN E, PİLZ S, HİRAKİ LT, COOPER JD, DASTANİ Z, Lİ R, HOUSTON DK, WOOD AR, MİCHAËLSSON K, VANDENPUT L, ZGAGA L, YERGES-ARMSTRONG LM, MCCARTHY MI, DUPUİS J, KAAKİNEN M, KLEBER ME, JAMESON K, ARDEN N, RAİTAKARİ O, VİİKARİ J, LOHMAN KK, FERRUCCİ L, MELHUS H, INGELSSON E, BYBERG L, LİND L, LORENTZON M, SALOMAA V, CAMPBELL H, DUNLOP M, MİTCHELL BD, HERZİG KH, POUTA A, HARTİKAİNEN AL, STREETEN EA, THEODORATOU E, JULA A, WAREHAM NJ, OHLSSON C, M FRAYLİNG TM, KRİTCHEVSKY SB, SPECTOR TD, RİCHARDS JB, LEHTİMÄKİ T, OUWEHAND WH, KRAFT P, COOPER C, MÄRZ W, POWER C, LOOS RJF, WANG TJ, JÄRVELİN MR, WHİTTAKER JC, HİNGORANİ AD, HYPPÖNEN E (2013). Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med,* **10(2):** e1001383.

WACKER M, HOLICK MF (2013). Sunlight and vitamin D: A global perspective for health. *Derm Endocrinol,* **5(1)**: 51-108.

WAGNER CL, TAYLOR SN, DAWODU A, JOHNSON DD, HOLLIS BW (2012). Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients,* **4(3):** 208-230.

WALKER VP, MODLIN RL (2009). The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatric research,* **65(5)**: 106R.

WANG TJ (2016). Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med,* **67:** 261-272.

WANG H, YU XD, HUANG LS, Chen Q, Ouyang FX, Wang X, Zhang J (2018). Fetal vitamin D concentration and growth, adiposity and neurodevelopment during infancy. *Eur J Clin Nutr,* **72(10):** 1396-1403.

WEINREB RN, SHAKIBA S, ZANGWILL L (1995). Scanning laser polarimetry to measure the nevre fiber layer of normal and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*, **119:** 627-636.

WJST M (2009). Introduction of oral vitamin D supplementation and the rise of the allergy pandemic. *Allergy Asthma Clin Immunol,* **5:** 8.

WOLDEN-KIRK H, OVERBERGH L, CHRISTESEN HT, BRUSGAARD K, MATHIEU C (2011). Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol,* **347(1-2):** 106-120.

WOLOSYNSKA-READ A, JOHNSON CA, TRUMP DL (2011). Vitamin D and cancer: Clinical aspects. *Clin Endocrinol&Metab*, **25:** 605-615.

WOON FC, CHIN YS, ISMAIL IH, BATTERHAM M, ABDUL LATIFF AH, GAN WY, APPANNAH G, MOHAMMED HUSSIEN SH, EDI M, TAN ML, CHAN YM (2019). Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women. *PLoS One*, **14(6):** e0216439.

WORTSMAN J, MATSUOKA LY, CHEN TC, LU Z, HOLICK MF (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*, **72(3):** 690-693.

WU AC, TANTISIRA K, LI L, FUHLBRIGGE AL, WEISS ST, LITONJUA A (2012). Effect of vita- min D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children. *Am J Respir Crit Care Med*, **186(6):** 508-513.

XUE Y, KARAPLIS AC, HENDRY GN, GOLTZMAN D, MIAO D (2006). Exogenous 1,25 dihydroxyvitamin D3 exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice that are homozygous for both the 1-α-hydroxylase and parathyroid hormone null alleles. *Endocrinology*, **147:** 4801-4810.

YADAMA AP, MIRZAKHANI H, MCELRATH TF, LITONJUA AA, WEISS ST (2020). Transcriptome analysis of early pregnancy vitamin D status and spontaneous preterm birth. *PloS one*, **15(1)**: e0227193.

YADAV M, MITTAL K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediat*, **81(7):** 650–654.

YAGUE JG, GARCIA-SEGURA LM, AZCOITIA I (2009). Selective transcriptional regulation of aromatase gene by vitamin D, dexamethasone, and mifepristone in human glioma cells. *Endocrine*, **35:** 252-261.

YAMAMOTO T, KOZAWA O, TANABE K, AKAMATSU S, MATSUNO H, DOHI S, HIROSE H, UEMATSU T (2002). 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: Role of p38 mitogen-activated protein kinase. *Arch Biochem Biophys, **398*:** 1-6.

YAO Y, ZHU L, HE L, DUAN Y, LIANG W, NIE Z, JIN Y, WU X, FANG Y (2015). Ameta- analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med*, **8:** 14977-14984.

YAZAR S, HEWITT AW, BLACK LJ, MCKNIGHT CM, MOUNTAIN JA, SHERWIN JC, ODDY WH, CORONEO MT, LUCAS RM, MACKEY DA (2014). Myopia is associated with lower vitamin D status in young adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **55:** 4552–4559.

YE WZ, REIS AF, DUBOIS-LAFORGUE D, BELLANNE-CHANTELOT C, TIMSIT J, VELHO G (2001). Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur J Endocrinol*, **145:** 181-186.

ZAKI M, KAMAL S, BASHA WA, YOUNESS E, EZZAT W, EL-BASSYOUNI H, AMR K (2017). Association of vitamin D receptor gene polymorphism (VDR) with vitamin D deficiency, metabolic and inflammatory markers in Egyptian obese women. *Genes Dis*, **4(3)**: 176-182.

ZARDAST M, NAMAKİN K, SHARİFZADEH G, REZVANİ MR, RAHMANİ Y, BEHROZİFAR SH (2015). Vitamin D deficiency in 7–11 year old children in Eastern Iran. *Int J School Health*. **2(4):** e27749.

ZERWEKH JE (2004). The Measurement of vitamin D: analytical aspects. *Ann Clin Biochem*, Jul;**41(4):** 272-281.

ZHANG Y, LEUNG DY, GOLEVA E (2014). Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid- resistant and those with steroid-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 133(6): 1744-52.e1.

ZHANG Y, WANG Z, MA T (2017). Associations of genetic polymorphisms relevant to metabolic pathway of vitamin D3 with development and prognosis of childhood Bronchial Asthma. *DNA Cell Biol*, **36(8):** 682-692.

ZHONG H, ZHOU X-J, HONG J-G (2014). The effects of vitamin D on allergen- induced expression of interleukin-13 and interleukin-17 in cord blood CD4 sup^ + T^ cells. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, **13(2):** 93-97.

ZHONG X, DU Y, LEI Y, LIU N, GUO Y, PAN T (2015). Effects of vitamin D receptor gene polymorphism and clinical characteristics on risk of diabetic retinopathy in Han Chinese type 2 diabetes patients. *Gene*, **566:** 212-216.

ZHOU Y, ZHAO LJ, XU X, YE A, TRAVERS-GUSTAFSON D, ZHOU B, WANG HW, ZHANG W, LEE HAMM L, DENG HW, RECKER RR, LAPPE JM (2014). DNA methylation levels of CYP2R1 and CYP24A1 predict vitamin D response variation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **144:** 207-214.

ZHOU YF, LUO BA, QİN LL (2019). The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia. *Medicine*, **98:** e17252.

ZOSKY GR, HART PH, WHITEHOUSE AJ, KUSEL MM, ANG W, FOONG RE, CHEN L, PATRİCK GH, SLY PD, HALL GL (2014). Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*, **11(4):** 571-577.