

## Juvenil idiyopatik artrit tanılı çocuklarda D vitamini düzeyleri

Elif Çomak<sup>1</sup>, Çağla Serpil Doğan<sup>1</sup>, Arife Uslu Gökçeoğlu<sup>1</sup>, Ebru Barsal Çetiner<sup>2</sup>, Sabahat Özdem<sup>3</sup>, Mustafa Koyun<sup>4</sup>, Sema Akman<sup>5</sup>

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>3</sup>Biyokimya Doçenti, <sup>4</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>5</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Çomak E, Doğan ÇS, Uslu-Gökçeoğlu A, Çetiner EB, Özdem S, Koyun M, Akman S. (Department of Pediatrics, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey). Evaluation of vitamin D levels in children with juvenile idiopathic arthritis. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 191-196.

The aim of this study was to investigate the prevalence of vitamin D deficiency and factors associated with vitamin D levels in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). The children with JIA who had an outpatient visit between March 2011 and October 2011 were evaluated retrospectively. The patients were divided into three groups according to the 25(OH)D level as: Group 1: >20 ng/ml, Group 2: 15-20 ng/ml, and Group 3: <15 ng/ml. A total of 76 patients, 45 (59.2%) girls with a mean age of 10.0±4.2 years and median follow-up of 12 months (3-110), were included in the study. The mean serum vitamin D level was 21.6±12.7 ng/ml. Vitamin D insufficiency (15-20 ng/ml) and deficiency (<15 ng/ml) were found in 13 (17.1%) and 28 (36.8%) patients, respectively. Serum alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) levels were high in 23 (30.2%) and 16 (22.2%) patients, respectively. Vitamin D deficiency is common in children with JIA. 25(OH)D levels should be monitored, and vitamin D supplementation should be given.

*Key words:* juvenile idiopathic arthritis, children, vitamin D.

**ÖZET:** Bu çalışmada juvenil idiyopatik artrit (JIA) tanısı ile izlenen çocuklarda D vitamini düzeyleri ve ilişkili olabilecek faktörler değerlendirildi. Mart 2011 – Ekim 2011 tarihleri arasında JIA tanısı ile izlenen çocuk hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar serum 25(OH) vitamin D düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. D vitamini düzeyleri yeterli bulunanlar (>20 ng/ml) Grup I’de, yetersizliği bulunanlar (15-20 ng/ml) Grup II’de, eksikliği bulunan hastalar (<15ng/ml) Grup III’te yer aldı. Çalışmaya alınan 76 hastanın 45’i kız (%59.2), yaş ortalaması 10.0±4.2 yıl, ortanca izlem süresi 12 ay (3-110 ay) idi. Ortalama D vitamini düzeyi 21.6±12.7 ng/ml bulundu. On üç hastada (%17.1) D vitamini yetersizliği (15 -20 ng/ml) ve 28 hastada (%36.8) D vitamini eksikliği (<15 ng/ml) olmak üzere toplam 41 hastada (%53.9) D vitamini düzeyi 20 ng/ml’nin altındaydı. Alkalen fosfataz düzeyi 23 hastada (%30.2), PTH düzeyi 16 hastada (%22.2) yüksek bulundu. Sonuç olarak JIA’lı çocuk hastalarda D vitamini eksikliğinin sık olduğu bu hastalar D vitamini eksikliği yönünden düzenli olarak izlenmesi ve D vitamini desteği vurgulandı.

*Anahtar kelimeler:* juvenil idiyopatik artrit, çocuk, D vitamini.

D vitamini eksikliği, günümüzde tüm yaş, ırk ve cinsleri etkileyen büyük bir halk sağlığı sorunudur. Araştırma sonuçları vitamin D eksikliğinin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde endemik olduğunu göstermektedir.<sup>1</sup> Sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliğinin farklı toplumlarda %8-55'lere ulaşan yüksek oranlarda

olduğu bildirilmiştir.<sup>2-4</sup>

Normal D vitamini düzeyi, rikets veya osteomalasi gelişimini önleyen, diyetdeki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak parathormon (PTH) düzeyini normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi olarak tanımlanır. Erişkinlerde 32 ng/ml'nin

ve çocuklarda 20 ng/ml'nin üstündeki 25(OH) vitamin D düzeyleri normal olarak kabul edilmektedir.<sup>5,6</sup>

Vitamin D'nin kalsiyum-fosfor homeostazisi ve kemik metabolizmasındaki rolü uzun bir süredir bilinmektedir. Eksikliği kemik yıkımının artması, rikets ya da osteomalazi ile sonuçlanan sekonder hiperparatiroidizme neden olmaktadır. Ayrıca D vitamininin kas sağlığı için de gerekli olduğu, D vitamini desteği ile kas gücünün arttığı gösterilmiştir.<sup>7</sup>

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamininin kas-iskelet sistemi üzerindeki etkilerine ek olarak immünregülatör özelliklerinin de olabileceğini göstermektedir.<sup>8-10</sup> Vitamin D'nin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu hipotezi, ekvatora yakın bölgelerde yaşayanlarda multiple skleroz (MS), enflamatuvar bağirsak hastalıkları ve tip 1 diyabetes mellitus (tip 1 DM) gibi bazı otoimmün hastalıkların riskinin azaldığı gözlemine dayanmaktadır.<sup>9</sup> D vitamini, T hücrelerinde sitokin üretimini engeller (özellikle Th1 tarafından yapılan IFN-g ve Th17 proliferasyonunun inhibisyonu), Th2 cevabını uyarır ve artırır, in vitro koşullarda dentritik hücre matürasyonu ve farklılaşmasını inhibe ederek belirgin bir şekilde T hücre yanıtınlığına neden olur.<sup>12,13</sup> Ayrıca antijen spesifik Treg hücreler tarafından sürdürülen periferik toleransın devamında da rol almaktadır.<sup>13</sup>

Romatoid artrit (RA) ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar, erişkinlerde vitamin D eksikliği ile RA yatkınlığı arasında ilişki olabileceğini düşündürmekte<sup>14</sup> ve RA'lı hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu göstermektedir.<sup>15,16</sup> Ancak RA'lı hastalarda vitamin D düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi irdeleyen araştırma sonuçları birbirinden farklıdır. Bazı araştırmalarda D vitamini düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında bağlantı bulunurken<sup>15,16</sup> diğerlerinde saptanmamıştır.<sup>17</sup> Juvenil idiyopatik artrit (JIA) tanılı çocuk hastalarda ise D vitamini durumunun değerlendirildiği araştırma sayısı son derece azdır.<sup>18</sup>

Günümüzde D vitamininin etkinliğinin sadece kalsiyum-fosfor homeostazisi ve kemik metabolizmasını düzenlemekle sınırlı olmadığı, aynı zamanda pro-apoptotik, anti-enflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere de sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle önlenebilir ve tedavi edilebilir bir durum olan D vitamini eksikliği, özellikle eksiklik durumunda ortaya

çıkabilecek klinik sonuçlar düşünüldüğünde romatoloji kliniğinde izlenen hastalar açısından önemlidir. Bu araştırmada JIA tanılı çocuk hastalarda D vitamini düzeylerinin ve eksikliği ile ilişkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Kliniğimizde Mart 2011 – Ekim 2011 tarihleri arasında JIA tanısı ile izlenen çocuk hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Son üç ay içinde aynı dozda ilaç kullanan ve son iki hafta içinde geçirilmiş aktif enfeksiyon öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri, hastalık süresi, JIA alt tipleri, serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz (ALP), PTH ve 25(OH) vitamin D düzeyleri değerlendirildi. Hastaların JIA tedavisi için kullanmakta olduğu ilaçlar [Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç (NSAEİ), metotreksat, siklosporin, sulfasalazin (DMARDs), prednizolon, biyolojik ajanlar (etanercept), kalsiyum] ve D vitamini desteği kaydedildi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesiyle hesaplandı ve Türk çocukları için belirlenmiş referanslar kullanılarak değerlendirildi.<sup>19</sup> JIA alt tiplerinin sınıflandırılması için "International League of Associations for Rheumatology" (ILAR) kriterleri kullanıldı.<sup>20</sup>

Serum fosfor düzeyi; fosfomolibdat kolorimetrik yöntem ile, serum kalsiyum düzeyi; o-kresolftalein endpoint kolorimetrik yöntem ile Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Parathormon (PTH) düzeyleri, serum örneklerinde Elektrokemilüminesans Immünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). 25(OH)D düzeyi, serum örneklerinde UV dedektör kullanılarak HPLC (LC 20AT, Shimadzu, Japan) yöntemi ile ölçüldü. Ölçümde ImmuChrom marka kit (ImmuChrom GmbH, Tiergartenstr 7, Heppenheim Germany) kullanıldı. Kite ait intra-assay CV (Coefficient of variation)'ler, % 2.6 (kontrol değeri 22.6 µg/L) ve %1.5 (kontrol değeri 41.92 µg/L), inter-assay CV değerleri ise % 4.0 (kontrol değeri 21.6 µg/L) ve % 3.6 (kontrol değeri 42.16 µg/L) olarak bulundu. Kitin belirleme sınırı 2.32 µg/L ve linearite

üst sınırı 500 µg/L olarak tespit edildi.

D vitamini düzeylerinin 15 - 20 ng/ml olması "D vitamini yetersizliği", 15 ng/ml'nin altındaki değerler D vitamini eksikliği olarak tanımlandı.<sup>5</sup> PTH düzeyinin 15-65 ng/L arasında olması normal olarak değerlendirildi. D vitamini yetersizliği olan hastalarda PTH'nın 40 ng/L'nin, diğer hastalarda 65 ng/L'nin üzerinde olması sekonder hiperparatiroidizm olarak kabul edildi.<sup>21-23</sup> Hastalar D vitamini düzeylerine göre üç gruba ayrıldı. D vitamini düzeyleri yeterli (>20 ng/ml) bulunanlar Grup I'de, yetersizliği bulunanlar Grup II'de, eksikliği bulunan hastalar Grup III'te yer aldı.

Veriler ortalama±standart sapma, medyan ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplararası ortalamaların farkı normal dağılım gösteren veriler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Verilerin istatistik analizleri IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corporation 2011, NY) paket programı kullanılarak yapıldı, p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Yetmiş altı hastanın 45'i kız (% 59.2), 31'i erkek (% 40.8), ortalama yaş 10.0±4.3 yıl, ortalama izlem süresi 23.7±27.0 ay, ortanca 12 ay (3-110) idi. Hastaların demografik özellikleri, JIA alt tipleri ve kullanmakta olduğu tedaviler Tablo I'de özetlendi.

Ortalama 25(OH)D düzeyi 21.64±12.70 ng/ml, PTH 36.45±14.37 ng/ml, kalsiyum 9.7±0.47 mg/dl, fosfor 4.7±0.65 mg/dl, ALP 318.52±173.97 U/L bulundu. D vitamini düzeyi, toplam 41 hastada (%53.9) 20 ng/ml'nin altında idi. Grup I'de 35 hasta (%46.1), Grup II'de 13 hasta (%17.1), Grup III'te 28 hasta (% 36.8) yer aldı (Tablo II). Yaşa göre normal değerler (24) dikkate alınarak değerlendirildiğinde ALP düzeyi 23 hastada (%30.2) yüksek bulundu. PTH düzeyi 16 hastada (%22.2) yüksekti. Sekonder hiperparatiroidizm en fazla grup III'deki hastalarda saptandı ve gruplar arasındaki fark anlamlıydı (p=0.001). Hastaların hiç birinde hiperkalsemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hipofosfatemi saptanmadı.

D vitamini düzeyini etkileyebilecek olası faktörler irdelendiğinde ilkbahar mevsiminde değerlendirilen hastaların, yaz ve sonbahar

aylarına göre anlamlı olarak daha düşük D vitamini düzeylerine sahip olduğu bulundu (p=0.001). Ancak cinsiyet, vücut kitle indeksi, D vitamini desteği alma durumu ve steroid tedavisinin D vitamini düzeyleri üzerine her hangi bir etkisi saptanmadı (Tablo III).

## Tartışma

Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafik yerleşime sahip olmasına karşın, D vitamini yetersizliği bebekleri ve adölesan çağıdaki çocukları etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.<sup>24,25</sup> Ülkemizde sağlıklı çocukların D vitamini durumunu değerlendirmek amacı ile yapılan farklı araştırmalarda, D vitamini eksikliği sıklığı %8-21 arasında bulunmuştur.<sup>2,26,27</sup> Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda D vitamini eksikliğinin çocuklarda endemik olduğunu göstermektedir. Beyrut'ta yapılan bir araştırmada %53<sup>28</sup>, İspanya'da kış aylarında %80<sup>29</sup>, Finlandiya'da kış aylarında %67.7<sup>30</sup> ve Amerika'da İspanyol ve Afrika kökenli adolesanlarda %52<sup>31</sup> ve adolesan öncesi beyaz kızlarda %48<sup>32</sup> oranında sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliğine (25(OH)D<20 ng/ml) rastlandığı belirtilmiştir.

Romatolojik hastalığı olan yetişkinler ile yapılan çalışmalarda D vitamini düzeylerinin kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>15,16,33</sup> Otoimmün romatolojik hastalığı olan 1029 hastayı içeren bir seride vitamin D düzeyleri kontrollere göre düşük bulunmuştur.<sup>33</sup> Pelajo ve arkadaşlarının<sup>34</sup> çocuklarda yaptığı bir araştırmada romatoloji kliniğinde izlenen ve otoimmün romatolojik hastalığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği %23 iken, otoimmün durumu olmayan hastalarda %14 bulunmuştur. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliği % 8-21 arasında iken, JIA'lı çocuklarda bu oranın daha yüksek olması beklenebilir. Ancak çalışma grubumuzdaki çocukların yarısından fazlasında (%53.9) D vitamini eksikliği vardı ve bol güneş alan bir coğrafyada yaşamamıza rağmen D vitamini eksikliği ve yetmezliği şaşırtıcı şekilde çok yüksekti.

JIA'lı çocuk hastalar vitamin D eksikliği için birçok risk faktörü taşımaktadır. Hastalığın etkisi ile fiziksel aktivite kısıtlanmakta ve güneş ışığından faydalanma miktarı azalmaktadır. Eksikliğin bir diğer nedeni, tedavide kullanılan ilaçların serum D vitamini düzeylerini değiştirmesidir. Bu çocuklarda sıklıkla kullanılan steroidlerin D vitamini düzeylerini azalttığı

**Tablo I.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hasta sayısı	76 (%)
Yaş (ortalama ± SD)	10.03±4.26 yıl (2-17 yıl)
Erkek/Kız, n (%)	31 (%40.8) /45 (%59.2)
İzlem süresi (ortalama ± SD)	23.69±26.97 ay (3-110 ay)
JIA alt grubu, n (%)	
Oligoartrit	32 (%42.1)
RF negatif poliartrit	15 (%19.7)
RF pozitif poliartrit	2 (%2.6)
Sistemik artrit	17 (%22.4)
Entezit ilişkili artrit	9 (%11.8)
Psöriyatik artrit	1 (%1.3)
Tedavi, n (%)	
NSAİİ	15 (%19.7)
NSAİİ - Metotreksat	33 (%43.42)
NSAİİ - Metotreksat - Prednizolon	10 (%13.15)
NSAİİ - Sulfasalazin	6 (%7.89)
NSAİİ - Metotreksat - Etanercept	4 (5.26%)
NSAİİ-Metotreksat-Siklosporin-Etanercept-Prednizolon	3 (%3.9)
NSAİİ - Metotreksat - Siklosporin - Prednizolon	3 (3.9%)
Prednizolon (toplam)	16 (%21.05)
Tedavisiz remisyonunda olan hastalar	2 (%2.6)

NSAİİ: Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaç.

**Tablo II.** Grupların biyokimyasal özellikleri.

	Grup I 25(OH)D >20 ng/ml	Grup II 25(OH)D 15-20 ng/ml	Grup III 25(OH)D <15 ng/ml	p
Sayı	35 (%46.1)	13 (%17.1)	28 (%36.8)	
25(OH)D	31.95±1.17	17.76±1.38	10.4±2.67	0.001
Kalsiyum (mg/dl)	9.7±0.42	9.7±0.51	9.56±0.5	0.106
Fosfor (mg/dl)	4.71±0.61	4.93±0.65	4.55±0.69	0.416
ALP (U/L)	259±124.1	395.8±262.5	363±164.22	0.055
ALP yüksekliği, n (%)	3 (%3.9)	6 (%7.8)	14 (18.4)	0.001
PTH (ng/ml)*	33.59±1.18	40.23±1.89	38.09±1.47	0.47
Sekonder hiperparatiroidi, n (%)	0	4 (5.5%)	12 (%16.6)	0.001

\*Dört hastanın PTH değeri bilinmiyordu.

bilinmektedir.<sup>9</sup> Çalışmamızda 16 hasta remisyon indüksiyonu veya remisyonun sürdürülmesi amacı ile idame steroid tedavisi alıyordu. Bu hastalar ile steroid kullanmayan 60 hastanın serum 25(OH)D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.153). Bu durumun steroid kullanan hastaların D vitamini desteği alıyor olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Serum D vitamini düzeylerinin, genellikle yaz sonunda en yüksek, ilkbahar başında

en düşük düzeylerde olduğu bilinmektedir.<sup>9</sup> Çalışmamızda, bu bilgi ile uyumlu olarak ilkbahar döneminde kontrole gelen hastaların 25(OH)D düzeyleri, diğerlerinden anlamlı olarak düşük bulundu.

D vitamininin temel görevi, bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor dengesini korumaktır.<sup>25</sup> Organizmada 25(OH) D, kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan kalsiyum emilimi yetersiz

**Tablo III.** D vitamini düzeyini etkileyebilecek olası değişkenler.

Değişken	Sayı (%)	25(OH)D düzeyi (ng/ml)	P
Cinsiyet			
Kız	45 (%59.2)	19.8±1.12	0.183
Erkek	31 (%40.8)	24.21±1.43	
Mevsim			
İlkbahar	47 (%61.84)	18.09±1.17	0.001*
Yaz	14 (%18.42)	31.54±1.28	
Sonbahar	15 (%19.73)	23.53±1.07	
Vücut kitle indeksi			
<5. persentil	10 (%13.15)	16.91±8.9	0.417
5-95. persentil	63 (%82.95)	22.46±1.33	
>95. persentil	3 (%3.9)	20.03±8.4	
D vitamini desteği			
Alanlar	14 (%18.4)	18.19±6.26	0.507
Almayanlar	62 (%81.6)	22.42±1.36	
Steroid tedavisi			
Alanlar	16 (%21.05)	17.15±6.31	0.153
Almayanlar	60 (%78.95)	23.03±1.38	

\*İlkbahar döneminde değerlendirilen hastaların serum D vitamini düzeyi diğer iki mevsime göre anlamlı olarak düşük bulundu.

olduğunda PTH düzeyi artar (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisi ile 1-alfa hidroksilaz enzimi aktive olur ve 1.25(OH)<sub>2</sub>D düzeyi yükselir. Serum kalsiyum düzeyini normal tutabilmek için PTH ve 1.25(OH)<sub>2</sub>D etkisi ile kemiklerden kalsiyum mobilize olur ve bu süreçte kemik mineralizasyonu bozulur.<sup>25</sup> Kemik büyümesini etkileyen veya kemik hücrelerinin aktivitesinin artmasına neden olan her tür hastalıkta serum ALP düzeylerinin etkilendiği bilinmektedir. Çalışmamızda 23 hastada (%30.2) ALP, 16 hastada (% 22.2) ise PTH düzeyleri yüksek bulundu. Bu bulgular D vitamini eksikliğine bağlı olarak kemik mineralizasyonun bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir. JİA'lı hastalarda D vitamini eksikliği, kemik sağlığını bozarak kas-iskelet sistemini etkileyen olumsuz bir ek faktördür.

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için yağ dokuda sekestre olmaktadır. Wortsman ve arkadaşlarının<sup>35</sup> yaptığı bir çalışmada VKİ ile 25(OH)D düzeyleri arasında ters yönlü bir ilişkili olduğu saptanmakla birlikte, bizim çalışmamızda, muhtemelen yalnızca üç hastanın VKİ değeri 95. persentilin üzerinde olduğu için, böyle bir ilişki bulunmadı.

Sağlıklı çocuklarda yapılan bazı araştırmalarda D vitamini eksikliğinin kızlarda daha sık olduğu

gösterilmiştir.<sup>28</sup> Ancak çalışmamızda, her iki cinsin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

D vitamini düzeyinin güneş ışığından faydalanma durumu, güneş kremi kullanımı, beslenme durumu, diyetin D vitamini içeriği, günlük fizik aktivite miktarı, sosyoekonomik düzey ve giyim tarzından etkilendiği bilinmektedir.<sup>5,9,28</sup> Araştırmanın en önemli kısıtlılıklarından birisi, retrospektif olması nedeni ile bu faktörlerin değerlendirilememiş olmasıdır. Çalışmamızda, D vitamini düzeyi çok düşük olan hastalar daha kötü besleniyor veya güneş ışığından daha az faydalanıyor olabilirler.

Sonuç olarak JİA'lı hastalar, D vitamini eksikliği için çok sayıda risk faktörü taşırlar. D vitamini eksikliği özellikle kış sonunda daha yaygın olmak üzere bu çocuklarda sık karşılaşılan bir problemdir. JİA gibi, D vitamini eksikliği için yüksek risk taşıyan romatolojik hasta gruplarında serum 25(OH)D tarama sıklığı ve D vitamini desteğinin nasıl olacağı ve 25(OH) D eksikliği saptanan hastaların tedavi şekli ile ilgili düzenleyici rehberlere gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.

2. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Cayci B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011; 53: 968-973.
3. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 513-519.
4. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-537.
5. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
6. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94-111.
7. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315-322.
8. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
9. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 507-510.
10. Selmi C. Autoimmunity in 2010. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 725-732.
11. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 80-90.
12. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 685-698.
13. Wen H, Baker JF. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011; 17: 102-107.
14. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-77.
15. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2143-2149.
16. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R216.
17. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, Rozin A, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int* 2011; 31: 493-499.
18. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-Hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: Is there an association with disease activity? *Rheumatol Int* 2012; 32: 3923-3929.
19. Olcay N, Hülya G, Andrzej F ve ark. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
20. Petty RE, Southwood TR, Baum J, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol* 1998; 25: 1991-1994.
21. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373.
22. Holick MF. The D-batable parathyroid hormone plateau. *Am J Med.* 2011; 124: 1095-1096.
23. Pesce MA. Reference Ranges for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed) Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 2939-2954.
24. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
25. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-241.
26. Gultekin A, Özalp I, Hasanoglu A, Unal A. Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. *Turk J Pediatr* 1987; 29: 155-162.
27. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005; 135: 218-222.
28. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001; 107: E53.
29. Docio S, Riancho JA, Perez A, Olmos JM, Amado JA, Gonzalez-Macias J. Seasonal deficiency of vitamin D in children: a potential target for osteoporosis preventing strategies. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 544-548.
30. Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T, Irjala K, et al. Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 746-751.
31. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-537.
32. Sullivan SS, Rosen CJ, Haltzman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005; 105: 971-974.
33. Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 385-400.
34. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. *J Rheumatol* 2011; 38: 2000-2004.
35. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.