D Vitamini Yetersizliği Olan Adölasan Kız Çocuklarında Oksidatif Stres ve Eser Element Düzeyleri

Oxidative Stress and Trace Element Levels in Adolescent Girls with Vitamin D Deficiency

Gürkan ÇIKIM* **Metin KILINÇ**** **Filiz ALKAN BAYLAN****

* Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

** Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Kahramanmaraş, Türkiye

Başvuru Tarihi: 17 Eylül 2020 **Kabul Tarihi:** 01 Aralık 2020

ÖZET

Amaç: Adölesan dönemde fiziksel, cinsel, biyolojik, psikolojik ve sosyal değişimler olmaktadır. D Vitamini, vücudun kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesini düzenleyerek kemik gelişimini sağlayan, immün sistem oluşumuna katkıda bulunan, kanser gelişimini engelleyen antienflamatuar bir hormondur. Serbest radikaller; DNA, protein, lipidler gibi yapılara zarar veren moleküllerdir. En önemli göstergelerinden biriside Çinko ve bakır, metaloenzimlerin yapısında bulunan elementlerdir. Çinkonun, oksidatif stresten koruyucu rolü, bakır'ın ise hidroksil (OH) iyonu oluşturduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda D vitamini yetersizliği olan adölasanlarda, çinko ve bakır elementlerinin yanı sıra oksidatif stresin göstergesi olan MDA düzeylerinde değişim olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, D vitamini yetersizliği olan 30 (Grup I) ve D vitamini düzeyleri normal olan 30 adölesan da (Grup II) yapılmıştır. Çalışmada plazma çinko, bakır, magnezyum, MDA, hemoglobin seviyeleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Bakır düzeylerinde; D vitamini eksikliği olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı $p<0.05$, MDA düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan $p>0.05$ yükseklik saptanmıştır. Çinko düzeylerinde, D vitamini eksikliği olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı $p<0.05$ düşüklük bulunmuştur. Diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Yapılan analize göre D vit düzeyleri ile çinko arasında orta düzeyde pozitif yönde, bakır arasında ise orta düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır

Sonuç: Yaptığımız bu çalışmada D vitamini yetersizliği ile birlikte, oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeylerinin ve bakırın arttığını, çinko düzeylerinin ise azaldığını saptadık. Sağlıklı bir yaşam için D vitamini yetersizliği saptanan adölesanlarda diyetlerininin düzenlenmesinde çinko ve bakırında göz önüne alınmasını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, MDA, hemoglobin, çinko, bakır.

Metin KILINÇ : 0000-0002-1623-0201
Filiz ALKAN BAYLAN : 0000-0003-3117-7768

Yazışma adresi: Gürkan Çıkım
Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye
e-mail: drgurkanc@gmail.com

ABSTRACT

Aim: Physical, sexual, biological, psychological and social changes occur in the adolescent period. Vitamin D is an anti-inflammatory hormone that regulates the body's calcium (Ca) and phosphorus (P) balance, provides bone development, contributes to the formation of the immune system and prevents cancer development. Free radicals; They are molecules that damage structures such as DNA, proteins and lipids. One of the most important indicators of zinc and copper are elements in the structure of metalloenzymes. It is known that zinc has a protective role against oxidative stress and copper forms hydroxyl (OH) ion. In this study, we aimed to investigate whether there is change in MDA levels, which is an indicator of oxidative stress, as well as zinc and copper elements in adolescents with vitamin D deficiency.

Materials and Methods: This study was conducted on 30 adolescents with vitamin D deficiency (Group I) and 30 adolescents with normal vitamin D levels (Group II). Plasma zinc, copper, magnesium, MDA, hemoglobin levels were evaluated in the study.

Results: In copper levels; In the group with vitamin D deficiency (Group I), a statistically significant $p < 0.05$, and a statistically insignificant $p > 0.05$ increase in MDA levels were found. A statistically significant $p < 0.05$ decrease in zinc levels was found in the vitamin D deficient group (Group I). There was no change in other parameters. According to the analysis, a moderate positive correlation was found between D vit levels and zinc, and a moderate negative correlation between copper.

Conclusion: In this study, we found that along with vitamin D insufficiency, MDA levels and copper, which are indicators of oxidative stress, increased and zinc levels decreased. We think that zinc and copper should be taken into consideration in the regulation of diets of adolescents with vitamin D deficiency for a healthy life.

Keywords: Vitamin D, MDA, hemoglobin, zinc, copper.

GİRİŞ

Adölesan dönemi, Dünya sağlık örgütünde göre 10-19 yaş olarak tanımlanmakta ve bu dönemde, fiziksel, cinsel, biyolojik, psikolojik ve sosyal değişimler olmaktadır (1). Adölesanlar, dünya nüfusunun yaklaşık % 30'unu, Türkiye'de ise yaklaşık olarak % 20-25'ini oluşturmaktadır (2). D vitamini, vücudun kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesini düzenleyerek kemik gelişimini sağlayan, immün sistem oluşumuna katkıda bulunan, kanser gelişimini engelleyen, apopitoz ve antienflamatuar özellikleri olan steroid yapılı bir hormondur (3-5). İnsanlarda D vitamini düzeyleri yaş, cinsiyet, etnik köken ve mevsim gibi çeşitli parametrelere göre değişmektedir (6). D vitaminin yetersizlik ve eksiklik düzeyleri çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte Endocrine Society tarafından 2016 yılında yayınlanan raporda 25-OH D düzeyine göre <12 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL ise normal D vitamini düzeyi olarak tanımlamıştır (7). D vitamini yetersizliği ve eksikliği tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de oldukça yaygındır. Ülkemizdeki çocuklarda D vitamini yetersizliği oranının mevsimsel değişiminde göz önüne alınarak yapılan çeşitli çalışmalarda % 25,5 - % 93 arasında olduğu tespit edilmiştir (8-10). Amerika ve Meksika'da yapılan çalışmalarda bu oranın %28-%58, İtalya ve diğer Avrupa ülkelerinde %42-%49, Afrika'da %12-%96 civarında olduğu gösterilmiştir (11-13). D vitamininin temel olarak deride, ultraviyole B (UVB) ışınları ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D_3) ve diyetle ergesterol olarak alınan yine UVB ışınları ile etkisi ile deride oluşan ergekalsiferol (D_2) formları vardır (14,15). Daha sonra her iki D vitamini formu, D vitamin bağlayıcı proteinler aracılığıyla karaciğere gelmektedir. Karaciğerde 25 hidroksilasyona uğrayarak 25 OH Vitamin D formuna dönüşür. Bu molekül sonrasında böbreğe gelir ve 1 alfa hidroksilaz enzimi ile hidroksillenmek suretiyle aktif form olan 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol)'e dönüşür. Kalsitriol etkilerini nükleer transkripsiyon faktörü olan vitamin D reseptörü (VDR) ile gerçekleştirmektedir (16). D vitamini eksikliği çocukluk çağında rikets, erişkinlerde osteomalazi oluşturmaktadır.

Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin Haşimato, kanser, otoimmün hastalıklar, kalp hastalıkları, reaktif artritler, diyabet gibi hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (17-20). Eser elementler organizmada bir çok reaksiyonda kofaktör olarak bulunmaktadır. Çinko ve bakır önemli reaksiyonlarda rol alan eser elementlerdir. Çinko, DNA polimeraz, RNA polimeraz, süperoksit dismutaz, karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, karboksipeptidaz, ve alkol dehidrogenaz gibi metaloenzimlerin yapısında bulunan element olup, oksidatif stresten koruyucu rolü gösterilmiştir (21). Bakır, SOD, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, trozinaz gibi enzimlerin yapısında bulunmakta olup, metabolik reaksiyonları düzenlemekte ve oksidan sistemin baskın olduğu durumlarda artmaktadır (22). Serbest radikaller, DNA, protein, lipidler gibi yapılara zarar veren, yaptığı oksidatif hasara bağlı olarak dokuları, organları etkileyerek işlev kayıpları oluşturan moleküllerdir. Hücre membranlarında oluşturulan lipid peroksidasyonunun en iyi göstergelerinden birisi de malondialdehid (MDA) düzey ölçümleridir (23).

Biz bu çalışmamızda D vitamini yetersizliği olan kız adölasanlarda metabolizma için önemli fonksiyonlara sahip olan çinko, bakır elementlerinin yanı sıra oksidatif stresin göstergesi olan MDA düzeylerinde değişim olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk ek binasında, çocuk polikliniğine kas ağrısı nedeniyle başvuran herhangi bir tedavi almayan, sigara kullanmayan, kronik hastalığı olmayan, 11-17 yaş grubunda olan adölesan dönemdeki kız çocuklarında yapılmıştır. Bu çalışmadaki D vitamini düzeyleri, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre 25-OH D düzeyi <12 ng/mL ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/mL D vitamini yetersizliği, >20 ng/mL ise normal D vitamini baz alınmış, D vitamini yetersizliği olan (12-20 ng/mL) 30 adölesan **(Grup I)** ve normal D vitamini olan (>20 ng/mL) 30 adölesan **(Grup II)** olmak üzere 60 kişide yapılmıştır. Çalışmada plazma çinko, bakır, MDA, hemoglobin seviyeleri değerlendirilmiştir. Hastalardan ve kontrol grubundan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alınmıştır. Hemoglobin için K_2 EDTA içeren tüpler kullanılmıştır. Örneklerin analizinde aşağıda belirtilen yöntemler kullanılmıştır.

Malondialdehid (MDA) Ölçüm Yöntemi: Lipid peroksidasyonu sonucu malondialdehit sekonder ürünü oluşur. Ölçümü aerobik şartlarda pH 3.4'te MDA'nın 95 °C'de tiyobarbitürik asit (TBA) ile inkubasyonu sonucu oluşan pembe renkli kompleksin 532 nm'de absorbans ölçümü esasına dayanmaktadır.

Serumda Çinko ve Bakır Yöntemi: Çinko düzey tayini, serum örnekleri % 5'lik gliserol ile 1/4 dilusyon gerçekleştirildikten sonra Perkin Elmer Analyst 800 model atomik absorbsiyon spektrometre cihazında, alev spektrofotometri yöntemiyle belirlendi. Sonuçlar μg/dl olarak hesaplanmıştır. Bakır düzey tayini, serum örneklerinde % 10'luk gliserol ile 1/2 dilusyon gerçekleştirildikten sonra Perkin Elmer Analyst 800 model atomik absorbsiyon spektrometre cihazında, alev spektrofotometri yöntemiyle belirlenmiştir. Sonuçlar μg/dl olarak hesaplanmıştır.

Hemoglobin: Hemoglobin düzeyleri, Sysmex XN-1000 (Corporation, Chuo-ku, Kobe, Japan) cihazı ile florasan akış sitometrisi yöntemi ile ölçülmüştür.

Magnezyum: Roche Hitachi Cobas C501 otoanalizör cihazında (Roche Diagnostics, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Switzerland) kalorimetrik olarak ölçülmüştür.

25 OH D vitamini: Cobas e 600 otoanalizör cihazında (Roche Diagnostics, F.Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Switzerland) electrochemiluminescence immunoassay yöntemiyle ölçülmüştür.

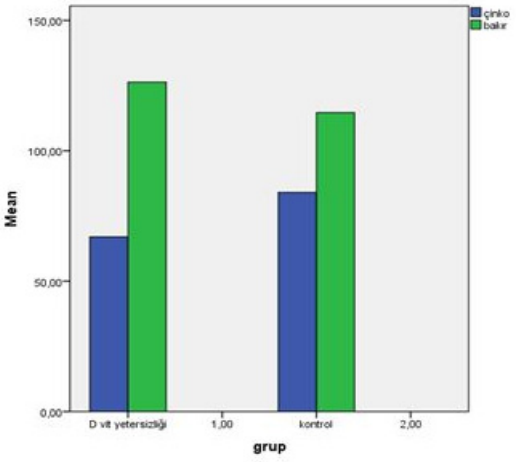
İstatistik Analiz

Veriler, Windows için SPSS 20.0 programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. Sürekli ve süreksiz verilerin

normal dağılımı Kolmogorov ve Smirnov testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. D vit yetersizliği ve kontrol grupları arasında parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon için Spearman'ın rho yöntemi kullanıldı. D vitamini ile Çinko ve Bakır seviyeleri arasındaki ilişki scatter plot dağılım grafiği ile gösterildi.

BULGULAR

D vitamini düzeyleri (ng/ml), Grup I:15.35 (12-18.5), Grup II: 23.75 (20.2-36.2), Hemoglobin düzeyleri (g/dl): Grup I: 13.9 (8.4-16.8), Grup II: 13.8 (11.4-16.2), Magnezyum düzeyleri (mg/dl): Grup I: 2.04 (1.80-2.67), Grup II: 2.02 (1.75-2.40), MDA (nmol/L) düzeyleri Grup I: 4,75 (4-8,7), Grup II: 4,35 (1.2-8.0), Çinko (Zn) düzeyleri (μg/dl), Grup I 63.9 (36.2-124.7), Grup II: 84.9 (52.6-112.6), Cu (bakır) düzeyleri (μg/dl), Grup I: 126.9 (74.6-198.9), Grup II: 115.2 (73.9-156.2) saptanmıştır. Bakır düzeylerinde; D vitamini eksikliği olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı p<0.05, MDA düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan p>0.05 yükseklik saptanmıştır. Çinko düzeylerinde, D vitamini eksikliği olan grupta (Grup I) istatistiksel olarak anlamlı p<0.05 düşüklük bulunmuştur. Diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Yapılan analize göre D vit düzeyleri ile çinko arasında orta düzeyde pozitif yönde, bakır arasında ise orta düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır (Tablo 1), (Tablo 2).



Şekil 1: Gruplar arası Çinko Bakır Düzeyleri
Figure 1: Zinc Copper Levels between Groups

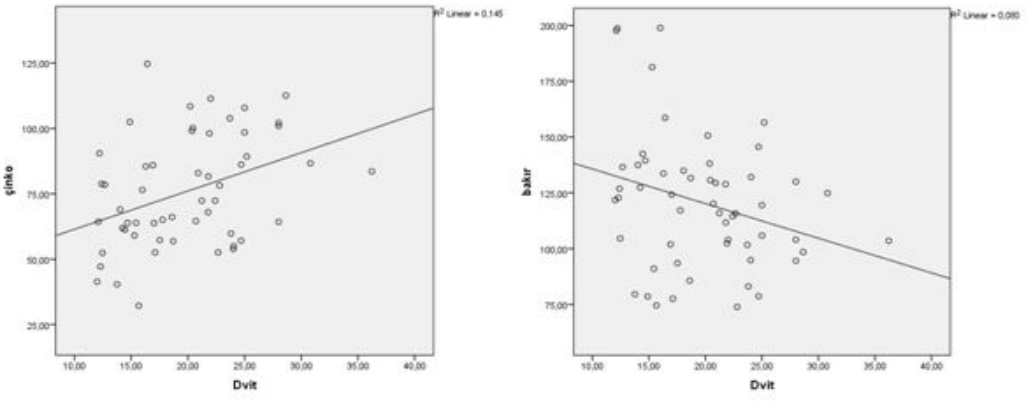
Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve biyokimyasal sonuçları
Table 1. Demographic and biochemical results of the study groups

	D vit yetersizliği (n= 30)	**Kontrol (n= 30)**	***P* değeri**
D vit (ng/ml)	15.35 (12-18.5)	23.75 (20.2-36.2)	0,000*
Mg (mg/dl)	2.04 (1.80-2.67)	2.02 (1.75-2.40)	0,533
Hb (g/dl)	13.9 (8.4-16.8)	13.8 (11.4-16.2)	0,799
Yaş (yıl)	15 (11-17)	14 (11-17)	0,156
Çinko (μg/dl)	63.9 (36.2-124.7)	84.9 (52.6-112.6)	0,005*
Bakır (μg/dl)	126.9 (74.6-198.9)	115.2 (73.9-156.2)	0.232
MDA (nmol/ml)	47.5 (4-87)	43.5 (1.2-80)	0,161

* P değeri Mann-Whitney U Testine dayanmaktadır.

Tablo 2. D vitamini ile Diğer Parametreler Arasındaki Korelasyon
Table 2. Correlation Between Vitamin D and Other Parameters

Parameters	**r**	**p**
Mg	-0.078	0.568
Hb	0.161	0.236
Yaş	-0.202	0.136
Çinko	**0.386**	**0.004***
Bakır	**-0.271**	**0.046***
MDA	-0.227	0.094



Şekil 2: Serum D vitamin düzeyleri; Çinko ile pozitif yönde, Bakır ile negatif yönde korele bulundu
Figure 2: Serum vitamin D levels; It was positively correlated with zinc and negatively correlated with copper

TARTIŞMA

Günümüzde D vitamini'nin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması yönünden değil daha çeşitli fonksiyonlarının varlığı açısından üzerinde durulması gerektiği düşünülmelidir. Adölesanlarda büyüme hızlı olduğundan, kemik büyümesi açısından daha fazla kalsiyum ve dolayısıyla daha fazla D vitamini ihtiyacı olduğu bilinmektedir. Güneş açısından yeterli zenginliğe sahip olan ülkemizde bunun sağlıklı besinlerle dengelenmesi daha sağlıklı nesillerin yetiştirilmesi açısından da önem taşımaktadır. Ancak bunun yanı sıra bu konuda toplumun da yeterli bilinç düzeyine erişmesi gerekmektedir. D vitamini eksikliği ve yetersizliği çok sık görülmekte olup, yetersizlik oranları, eksiklik oranlarına göre daha fazla bulunmuştur (8,24). D vitamini düzeylerini belirlemede, yarı ömrü daha uzun olan ayrıca endojen sentezi ve diyetle alınan D vitaminini yansıtan 25 OH D vitamini formu kullanılmaktadır (25). D Vitamini, vucudun kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) dengesini düzenleyerek kemik gelişimini sağladığı gösterilmiştir (3-5). D vitaminin, immüm sistemin içersinde olan makrofajların, natural killer hücrelerinin fagositoz, monositlerin antimikrobiyal aktivitesini artırdığı, ayrıca IL-4, IL-5, gibi antiinflamatuar sitokinleri artırıp, IL-2, IL-3 gibi proinflamatuar sitokinlerin sentezini azalttığı dolayısı ile güçlü bir immün sistemin oluşmasında önemli olduğu gösterilmiştir (26-28). Kronik uzun süreli inflamasyonlar, serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olarak proteinlerde ve DNA'da hasara yol açarak kanser oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir. D vitamininin proinflamatuar sitokinlerin sentezini azaltarak, kanser gelişimi üzerine koruyucu etkilerinin varlığından bahsedilmiştir (29). MDA, oksidatif hasarın en önemli göstergelerinden birisi olup, DNA, protein, lipidler gibi moleküllere zarar vererek, kanser, ateroskleroz gelişimi gibi olaylara neden olmaktadır (23). Çalışmamızda MDA düzeyleri, D vitamini yetersizliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulundu. Dolayısı ile bu kişilerde oksidan sistemin baskın olduğu, böylece hücre, doku ve organ fonksiyonlarının etkileneceğini düşünmekteyiz. Çinko, proteinleri dayanıklı hale getiren, karbonhidrat, protein, lipit, nükleik asit gibi sentezlerde önemli rolleri olan, antioksidan sistemde yer alan enzim ve moleküllerin bileşeni olan eser elementtir (22). Çinkonun, fagosit fonksiyonunda, yeterli immünglobülin sentezinde önemli olduğu, buna bağlı olarak immün sistemin gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (30). D vitamini'nin, çinko emilimini artırdığı gösterilmiştir (31). Fazla miktarda alınan bakır, fosfat ve oksalatın çinko emilimini azalttığı gösterilmiştir (32). Biz çalışmamızda çinko düzeylerini, D vitamini yetersizliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük ve aralarında pozitif korelasyon, bulunduğunu tespit ettik. D vitamini yetersizliğinin çinko düşüklüğüne neden olması, çinkonun barsaktan emiliminin azalmasına bağlı olabileceğini söylemek mümkün görünmektedir. Ayrıca hem D vitamini, hem de çinko yetersizliğinin yeterli antioksidan üretimine katkı sağlayamamasından kay-

naklı, doku ve organların daha fazla oksidan strese maruz kalabileceği, bunun sonucunda immün sistem gelişimi, DNA sentezi gibi önemli fonksiyonlarda bozulmalara neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda bakır düzeyleri, D vitamini yetersizliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve negatif korelasyon bulunmuştur. Bakır, SOD, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, trozinaz gibi enzimlerin yapısında bulunmakta ve metabolik reaksiyonları düzenlemektedir (21). Redoks geçişli metal olan bakırın hidroksil radikali oluşumunu artırarak DNA'ya hasar verdiği ve fazla miktarda bakırın immün sistem depresyonu yaptığı saptanmıştır (33,34). Solunum yolu hastalıklarında, özellikle astımda bakır/çinko oranın arttığı gösterilmiştir (35). Biz fazla miktardaki bakırın hidroksil radikalini artırdığını, metal toksisitesine çok duyarlı olan böbrek renal tübüllerini ve sonrasında parankimi etkilediğini böylece bakırın, oksidan stres yanında, böbrek fonksiyonlarını bozarak, hem D vitaminin, hemde çinkonun emilimini azalttığını düşünmekteyiz. Bakırın kanda karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteini olan seruloplazmin tarafından taşındığı bilinmektedir (36). D vitamini yetersizliğinin ve çinko eksikliğinin oksidatif stresi artırdığı göz önüne alındığında, seruloplazmin sentezinin oksidatif stresten etkilendiği ve azaldığı bu durumun ise bakır artışına neden olduğunu düşünmekteyiz. Magnezyum D vitaminin aktivasyonundaki hidroksilaz enzimlerinin kofaktörüdür (37). Ayrıca magnezyum DNA'yı oksidatif hasara karşı korumakta ve apopitozu düzenlemektedir (38). Yaptığımız çalışmada gruplar arasında bir fark görülmemiştir. Vitamin D ve eritropoez arasında çeşitli çalışmalar yapılmış ancak bu konu üzerinde uzlaşılmış görüş birliği bulunmamaktadır. D vitamininin, eritropoetin reseptör yada hepsidin sentezini artırdığını gösteren çalışmalar vardır (39,40). Çalışmamızda gruplar arasında herhangi bir fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak, adölesanlar hızlı büyüme döneminde olduğundan birçok vitamin ve mineral açısından risk grubundadırlar. Yaptığımız bu çalışmada D vitamini yetersizliği ile birlikte, oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeylerinin ve bakırın arttığını, çinko düzeylerinin ise azaldığını tespit ettik. D vitamini yetersizliği saptanan adölesanlarda çinko, bakır ve MDA düzeylerinin belirlenmesi, bu kişilerin eğer güneş ışınlarından yeterince D vitamini alamıyorlarsa diyetlerine D vitamini ile birlikte çinko ilave edilmesi ve bakır içeren gıdalardan kaçınılması, ayrıca antioksidan olan A,E,C vitaminleri ve selenyum gibi minerallerin eklenmesinin sağlıklı nesillerin yetişmesinde gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmanın daha ileride yapılacak ayrıntılı çalışmalara kaynak oluşturmasını ümit etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. McIntyre P. Pregnant Adolescents Delivering on Global Promises of Hope. Geneva, WHO Library Cataloguing-inPublication Data; 2006. p.4- 7.
2. Baltacı G, Düzgün İ. Adolesan ve Egzersiz. Sağlık Bakanlığı Yayınları. Birinci Basım; 2008. s: 7.
3. Herrmann M, Farrell CL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of Vitamin D Status - A Changing Landscape. Clin Chem Lab Med 2017;55(1):3-26.
4. Sun J. Dietary Vitamin D, Vitamin D Receptor, and Microbiome. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2018;21(6):471-4.
5. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L.Vitamin D: And Its Role in Breast Cancer. Kaohsiung J Med Sci 2018;34(8):423-7.
6. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2012;243:32–40.
7. C Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention andmanagement of nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:394-415.
8. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B. The frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. Pediatr Int 2011;53:968-73.
9. Karaguzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy school children and predictors of low vitamin D status. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:654-60.

10. Kocamaz H. Çocukluk çağı gastrointestinal sistem hastalıklarında D vitamini düzeyleri. Ortadogu Tıp Derg 2019;11(4):542-7.

11. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujika FM, Cediel G, de Romaña D L. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. Food Nutr Bull 2013;34(1):52-64.

12. Chakhtoura M, Rahme M, Chamoun N, El-Hajj Fuleihan G. Vitamin D in the Middle East and North Africa Bone Reports. 2018;135–146.

13. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. Pediatrics 2008;122:1142–52.

14. Chen TC, Persons KS, Lu Z, Mathieu JS, Holick MF. An evaluation of the biologic activity and vitamin D receptor binding affinity of the photoisomers of vitamin D3 and previtamin D. J Nutr Biochem 2000;11:267-72.

15. Japelt, RB, Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. Front Plant Sci 2013;4:136.

16. Sang-Min J, Eun-Ae S. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Exp Mol Med 2018;50(4):20. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.

17. Jamka M, Ruchala M, Walkowiak J. Vitamin D and Hashimoto's disease. Pol Med J 2019;47(279);111-3.

18. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nat. Rev. Cancer 2014;14,342–57.

19. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence:an expert position statement. Eur J Pediatr 2015;174:565-76.

20. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008;87(4):1080-6.

21. Cikim G, İzgi K, Aksu E. The levels of trace elements and homocysteine in arterial hypertension. Trace Elements and Electrolytes 2017;34:34-9.

22. Cikim G, İzgi K, Kilinc M, Çelik A, Karaveli C, Karaveli A, et al. Trace elements and oxidant-antioksidant levels in the etiology of indirect inguinal hernia. Trace elements and Electrolytes 2016;33(1):8-12.

23. Matés JM,: Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species Toxicology 2000;153:83-104.

24. S. Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? Am. J.Clin. Nutr 2016;103:1033–44.

25. Holick, M.F. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. Ann. Epidemiol 2009;19:73–8.

26. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg 2011;54:99-119.

27. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:26-34.

28. Bikle D, Oda Y, Xie Z. Calcium and 1,25(OH)2D: interacting drivers of epidermal differentiation. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89-90:355-360.

29. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, Aiello S, Crescimannno M, Flandina C, et al. Vitamin D in cancer chem oprevention. Pharm. Biol 2015; 53(10):1399-434.

30. Pasowska R. Role of selenium and zinc in the pathogenesis of food allergy in infants and young children Arch Med Sci 2012;8:1083-8.

31. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. Vitamin D, Essential Minerals, and Toxic Elements: Exploring Interactions between Nutrients and Toxicants in Clinical Medicine. Hindawi Publishing Corporation Scientific World Journal 2015;2015:1-8.

32. Özdemir Ö, Tabanlı G. Çinko Eksikliğinin Alerjik Hastalıklardaki Rolü. Sakarya Med J 2016;6(4):267-74.

33. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. Toxicology 2003; 189:147-63.

34. Maggini, S.; Beveridge, S.; Sorbara, J.P.; Senatore, G. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. CAB Rev 2008;3:1–21.

35. Kadrabova J, Mad'aric A, Podivinsky F, Gazdik F, Ginter F: Plasma zinc, copper and copper/zinc ratio in intrinsic asthma. J Trace Elem Med Biol 1996; 10:50–3.

36. Dubick MA, Barr JL, Keen CL. Atkins JL. Ceruloplasmin and hypoferremia: Studies in burn and non-burn trauma patients. Antioxidants 2015; 4: 153-69.

37. Zittermann A. Magnesium deficit ? overlooked cause of low vitamin D status? BMC Medicine 2013;11:229. doi: 10.1186/1741-7015-11-229.

38. Petrovic, J, Stanic D, Dmitrasinovic G, Plecas-Solarovic B, Ignjatovic S, Batinic B, et al. Magnesium Supplementation Diminishes Peripheral Blood Lymphocyte DNA Oxidative Damage in Athletes and Sedentary Young Man. Oxid Med Cell Longev 2016;2016:2019643.

39. Carvalho C, Isakova T, Collerone G, Olbina G, Wolf M, Westerman M, et al. Hepcidin and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. Clin Nephrol 2011;76(2):90-8.

40. Fettah A, Reis G, Erten İ, Cayir A. Çocuklarda serum D vitamini düzeyinin anemi ve demir parametreleri üzerine etkisi ve literatür derlemesi. Medicine Science 2016;5(3):821-5.