

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Vitamin D eksikliği olan çocuklarda kolekalsiferol
tedavisinin serum FGF-23,
D vitamini bağlayıcı globulin ve
 α -klotho düzeylerine etkisi**

Dr. İlker TOSUN

Uzmanlık tezi

Tez danışmanı
Prof. Dr. Zerrin ORBAK

Erzurum
2020

İçindekiler

İçindekiler	iii
Onay.....	vi
Şekiller dizini.....	vii
Tablolar dizini	viii
Kısaltmalar dizini.....	x
Teşekkür	xi
Özet	xii
Abstract	xiv
1. Giriş ve amaç.....	1
2. Genel bilgiler	4
2.1. D vitamini	4
2.1.1. D vitamini kaynakları.....	5
2.1.2. D vitamini emilimi	6
2.1.3. D vitamini metabolizması.....	7
2.1.4. D vitamini ve kalsiyum fosfor metabolizması	9
2.1.5. Kalsiyum	9
2.2. Paratiroid hormon (PTH).....	10
2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF-23) ve α -Klotho	12
2.3.1. Fgf-23 – Klotho- kemik- böbrek eksen: Kemik mineralizasyonu ile P ve vitamin D düzeyleri düzenlenmesi	12
2.3.2. FGF-23 sinyallemede α -klotho 'nin önemi	14
2.3.3. FGF-23 ve PTH arasındaki ilişki.....	15
2.3.4. FGF-23'ün fosfat dengesine etkisi.....	16
2.4. D Vitamin Bağlayıcı Protein (DVBP).....	16
2.5. Normal serum D vitamini düzeyi ve gereksinimi	18

2.5.1. Yeterli alım	18
2.5.2. D vitamini eksikliği ve direnç.....	20
2.5.2.1. D vitamini eksikliği patogenezi ve risk faktörleri.....	20
2.5.2.1.1. Perinatal risk faktörleri.....	20
• Anne D vitamini eksikliği	20
• Prematürite	20
• Emzirme	21
2.5.2.1.2. Doğum sonrası risk faktörleri	21
2.5.3. D vitamini eksikliği klinik bulgular	24
2.5.3.1. Biyokimyasal değişiklikler.....	24
2.5.3.2. İskelet değişiklikleri	24
2.5.3.3. Nutrisyonel rikets	25
2.5.3.4. Osteomalazi.....	27
2.5.3.5. Diğer belirtiler	28
2.5.4. Tedavi.....	29
2.5.4.1. Dozaj formları.....	29
2.5.4.2. Stoss tedavisi.....	29
2.5.4.3. Beraberinde kalsiyum takviyesi.....	30
3. Gereç ve yöntem	31
3.1. Etik kurul onayı.....	31
3.2. Çalışmaya dâhil edilecek hastaların belirlenmesi	31
3.3. Klinik çalışmanın kaydı	31
3.4. Kan örneklerinin alınması ve saklanması	32
3.5. D vitamin replasmanı sonrası hastaların değerlendirilmesi.....	32
3.6. Biyokimyasal parametreler	32

Serum 25(OH)D Düzeyi	32
Serum Parathormon Düzeyi	33
Serum Alkalen fosfataz, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum Düzeyleri.....	33
3.7. Saklanan serum örneklerinin çalışılması	33
α -Klotho düzeyleri	33
D vitamin bağlayıcı protein (DVBp).....	33
FGF 23 düzeyleri	34
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	34
4. Bulgular	36
4.1. Demografik Veriler	36
5. Tartışma	49
6. Sonuçlar	55
Kaynaklar	56

Onay

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 05.06.2017 tarih ve 1 karar nolu kürsü kurulu kararıyla — “**Vitamin D eksikliği olan çocuklarda kolekalsiferol tedavisinin serum FGF-23, D vitamini bağlayıcı globulin ve α -klotho düzeylerine etkisi**” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. İlker TOSUN tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 04.10.2018 tarih ve 6. nolu toplantısında 6 karar nosu ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 27.09.2018 tarih ve 4 nolu oturumunda 29 karar nosu ile onaylandı ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletili.

Şekiller dizini

Şekil 1. D vitamini metabolizması (35, 36)	5
Şekil 2 D vitamini metabolizması (43, 44)	6
Şekil 3. PTH etki mekanizması (66)(78)	11
Şekil 4. FGF23 – α Klotho – FGFR1c kompleks oluşumu (91)	13
Şekil 5. D vitamini eksikliği neden ve sonuçları (43)	21
Şekil 6. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmlı bir çocukta bileği değişiklikleri (5)	26
Şekil 7. Rikette değişen derecelerde radyografik değişiklikler (36)	26
Şekil 8. Riketsli bir çocuğa ait el bilek AP grafisi	27
Şekil 9. Raşitik rozari (36)	27
Şekil 10. Riketsli bir çocukta O bacak deformitesi	28
Şekil 11. D vitamini düzeylerinin dağılımı	38
Şekil 12. Poliklinik başvuru şikayetlerinin dağılımı	38
Şekil 13. Başvuru aylarına ait dağılım	39

Tablolar dizini

Tablo 1.D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi (43)	7
Tablo 2. Normal serum Ca değerleri (74)	10
Tablo 3. Serbest (biyoaktif) 25 (OH)D düzeyini hesaplamada kullanılan formül (126) ..	17
Tablo 4. D vitamin düzeylerine göre tanımlamalar (5).....	19
Tablo 5. 12 ay üstünde çocuklarda alınması önerilen günlük Ca miktarı (2, 5)	19
Tablo 6. Raşitizmi önlemek için önerilen günlük D vitamini dozu (2).....	19
Tablo 7. Rikette Biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler (5).....	25
Tablo 8. Riketsin tedavisi için önerilen D vitamini dozları(2, 5).....	30
Tablo 9. Verilere ait Normalite tesleri	35
Tablo 10. Antropometrik Özellikler	36
Tablo 11. Sosyodemografik özellikler.....	37
Tablo 12. Tedavi öncesi biyokimyasal tetkikler	39
Tablo 13. Kolekalsiferol tedavisi sonrası alınan biyokimyasal tetkikler.....	40
Tablo 14. Kolekalsiferol tedavisi öncesi ve sonrası Ca, P, Mg ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması	41
Tablo 15. Kolekalsiferol Tedavisi Öncesi Ve Sonrası PTH, Klotho, FGF-23, ALP ve DVBP düzeylerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 16. Tedavi öncesi Ca düzeylerine göre P, Mg ve D vitamini verilerin karşılaştırılması	42
Tablo 17. Tedavi öncesi Ca Düzeylerine Göre ALP, PTH, Klotho, FGF-23 Ve DVBP sonuçlarının Karşılaştırılması.....	43
Tablo 18. Tedavi öncesi D vitamin profilaksisi alma durumuna göre Ca, P, Mg ve D vitamini düzeyleri.....	43
Tablo 19. tedavi öncesi D vitamini alma durumuna göre ALP, PTH, Klotho, FGF-23 ve DVBP düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 20. FGF23, Klotho ve PTH arasında yapılan korelasyon analizine ait veriler	45

Tablo 21.Tedavi öncesi Klotho ve PTH düzeyleri arasındaki Korelasyon Grafiği	46
Tablo 22. Tedavi öncesi FGF-23 ve PTH düzeyleri arasındaki Korelasyon Grafiği	47
Tablo 23. Tedavi öncesi FGF-23 ve Klotho düzeyleri arasındaki Korelasyon Grafiği	48



Kısaltmalar dizini

1,25(OH)2D.....	1,25 hidroksi D vitamini
24,25 (OH)D.....	24,25-Dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D.....	25-Hidroksi D Vitamin
ABD.....	Amerika Birleşik Devletleri
ALP.....	Alkaline fosfataz
BMI.....	Body mass index- Vucut kitle indeksi
Ca.....	Kalsiyum
CaSR.....	Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
Cm.....	santimetre
ELISA.....	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FGF-23.....	12, Fibroblast Growth Factor 23
HİV.....	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HVDRR.....	Kalitsal D vitamini dirençli raşitizm
K.....	Potasyum
KBH.....	Kronik böbrek hastalığı
Kg.....	Kilogram
KMD.....	Kemik mineral dansitesi
Mg.....	Magnezyum, Magnezyum
mRNA.....	Mesajcı RNA, Mesajcı RNA
Na.....	Sodyum
NR.....	Nutrisyonel Rikets
P.....	Fosfor
Pg.....	Pikogram
PTH.....	1, Parathormon
QCT.....	Kantitatif bilgisayarlı tomografi
RNA.....	Ribo Nükleik asit, Ribo Nükleik asit
RXR.....	Retinoik asit x reseptör
Spf.....	Güneşten Koruma Faktörü
UVB.....	Ultraviyole
VDBP.....	Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR.....	Vitamin D reseptörü
α -klotho.....	Alfa Klotho

Teşekkür

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim boyunca sadece mesleki eğitim değil bütün sorunlarımızda yanımda olan, başta tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve anabilim başkanımız **Prof. Dr. Zerrin ORBAK** olmak üzere **bütün hocalarıma**,

Tıp fakültesine başladığım yıldan itibaren meslek hayatım boyunca üzerimde emeği olan beraber çalışma fırsatı bulduğum **bütün mesai arkadaşlarıma**,

Tez dönemimde bana yardım eden bütün **asistan arkadaşlarıma**, yine desteklerini esirgemeyen **Doç.Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK** başta olmak üzere tüm laboratuvar ekibine, **Prof. Dr. Naci CEVİZ** ve **Uzm. Dr. Turgay ARAS**'a,

Hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmayan, desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen Babam **Sebahattin TOSUN**'a, Annem **Fatma TOSUN**'a, kardeşlerim **Taner, Esra, Zehra** ve **Soner**'e,

Eşim **Büşra TOSUN**'a, kızlarım **Elif Eylül** ve **Bilge Yağmur**'a hayatıma girdikleri günden itibaren bana olan desteklerinden ve sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. İlker TOSUN

Özet

Vitamin D eksikliği olan çocuklarda kolekalsiferol tedavisinin serum FGF-23, D vitamini bağlayıcı globulin ve α -klotho düzeylerine etkisi

Giriş ve amaç: Vitamin D kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunda önemli görevleri olan yağda eriyen bir vitamindir. Eksikliğinde osteomalazi ve rikets oluşmasının yanısıra kronik hastalık ile de ilişkili olduğu, bazı kanserlerde etiyolojik rol oynadığını gösterilmiştir. FGF-23 böbreklerde Fosfor atılımını inhibe ederek etkisini gösteren bir hormondur ve FGF23 tarafından fosfat homeostazının sistemik olarak düzenlenmesi, membran proteini Klotho'nun aktivitesine bağlıdır. DVBP D vitaminine bağlayarak yarılanma ömrünü uzatan ve biyoaktif serbest vitamin hipotezine göre aktif vitamin düzeyine etki eder. Bu çalışmada vitamin D yetersizliği ve eksikliğinde 1,25(OH) Vitamin D, Vitamin D Bağlayıcı Protein, FGF-23 ve α -Klotho düzeylerinin ve Kolekalsiferol tedavisiyle bu parametrelerin nasıl değiştiğinin araştırılması ve Vitamin D metabolizmasına ışık tutulması amaçlandı.

Yöntem: Çalışma kapsamına Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi genel pediatri kliniğine başvuran riketsli olgular alındı. Başvuru ve tedavi sonrası alınan kan örneklerinde D vitamini, parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), alkalenfosfataz (ALP), Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF-23), α Klotho, D vitamin bağlayıcı protein (DVBP) düzeylerine bakıldı. Eş zamanlı sosyodemografik veriler, D vitamini alma öyküsü ve D vitamini düzeylerine göre gruplar oluşturuldu. Başlangıç verileri ile tedavi sonrası verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 2 yaş altı 16 bebek alındı. Yaş ortalaması $8,57 \pm 6,16$ ay idi. Çalışmamızdaki hastalarımızın % 68,8'i (11) düzenli D vitamini takviyesi almazken %31,3'ü (5) D vitamini almaktaydı. Hastalarımızın 2 tanesi %13) ise hipokalsemik nöbet geçirme şikâyetiyle polikliniğimize başvurmuştu. Vakalarımız başvuru Ca değerlerine göre $Ca < 8,5$ mg/dl (Ca düşük) ve $Ca \geq 8,5$ mg/dl (Ca Normal) olacak şekilde hastalar 2 gruba ayrıldı. Buna göre başvuru tetkik sonuçları ile yapılan değerlendirmede Ca düşük grupta Mg ortalaması 1,95 mg/dl, Ca yüksek grupta 2,18

mg/dl olarak izlendi. Aradaki fark anlamlı idi($P=0,07$). Ca düşük grup D vitamini ortalaması 5,17 iken Ca normal grupta 8,49 olarak izlendi. Fark anlamlı idi($p=0,08$). Kolekalsiferol tedavisi sonrası Ca($p=0,001$), P($p=0,009$), D vitamini($p<0,01$), FGF-23($p=0,04$), PTH($p<0,01$) ve ALP($p<0,01$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlendi.

Sonuç: Kolekalsiferol tedavisi ile serum Ca, P, ALP ve PTH düzeylerinin normal düzeylere geldiği görüldü. Riketsli olgularda hem FGF-23 hem de klotho düzeyleri yüksek olup tedavi ile azalmaktadır. FGF-23 sadece fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde değil aynı zamanda PTH metabolizmasının da düzenlenmesinde önemli roller almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rikets, Vitamin D bağlayıcı protein, Klotho, FGF-23

Abstract

Effect of cholecalciferol treatment on serum FGF-23, vitamin D-binding globulin and α -klotho levels in children with vitamin D deficiency

Introduction and Aim: Vitamin D is a fat-soluble vitamin with important functions in the regulation of calcium-phosphorus metabolism and bone mineralization. In its deficiency, it has been shown that it is associated with chronic disease as well as osteomalacia and rickets, and plays an etiological role in some cancers. FGF-23 is a hormone that works by inhibiting Phosphorus reabsorption in kidneys, and systematic regulation of phosphate homeostasis by FGF23 depends on the activity of the membrane protein Klotho. It affects the active vitamin level according to the bioactive free vitamin hypothesis, which binds DVBP to vitamin D and prolongs its half-life. In this study, it was aimed to investigate 1.25 (OH) Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, FGF-23 and α -Klotho levels and how these parameters changed with the treatment of cholecalciferol and to shed light on Vitamin D metabolism in vitamin D deficiency and deficiency.

Method: Patients with rickets who applied to the general pediatrics clinic of Atatürk University Faculty of Medicine were included in the study. Vitamin D, parathormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), magnesium (Mg), alkalenphosphatase (ALP), Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23), α Klotho, vitamin D in blood samples taken at application and after treatment binding protein (DVBP) levels were examined. Groups were formed according to simultaneous socio-demographic data, history of taking vitamin D and vitamin D levels. Initial data and post-treatment data were compared.

Results: 16 children under the age of 2 were included in the study. The average age was 8.57 ± 6.16 months. While 68.8% (11) of our patients in our study did not take regular vitamin D supplements, 31.3% (5) were taking vitamin D supplements. Two of our patients (13%) applied to our outpatient clinic with the complaint of hypocalcemic seizures. Our cases were divided into two groups as $\text{Ca} < 8.5 \text{ mg / dl}$ (Ca low) and $\text{Ca} \geq 8.5 \text{ mg / dl}$ (Ca Normal) according to reference Ca values. Accordingly, in the evaluation made with the results of the application examination, the mean of Mg in the low group of Ca was 1.95 and 2.18 mg / dl in the

high group of Ca. The difference was significant ($P=0.07$). While the mean Ca low vitamin D was 5.17, Ca was observed as 8.49 in the normal group. The difference was significant ($p=0.08$). After cholecalciferol treatment, Ca ($p=0.001$), P ($p=0.009$), vitamin D ($p<0,001$), FGF-23 ($p=0.04$), PTH ($p<0,001$) and ALP ($p<0,001$) levels statistically significant changes were observed.

Conclusion: Serum Ca, P, ALP and PTH levels reached normal levels with cholecalciferol treatment. In patients with Rickets, both FGF-23 and klotho levels are high and decrease with treatment. FGF-23 plays an important role not only in the regulation of phosphorus metabolism, but also in the regulation of PTH metabolism.

Keywords: Rickets, Vitamin D binding protein, Klotho, FGF-23

1. Giriş ve amaç

D vitamini; yağda eriyen vitaminlerden biri olup endojen olarak da uygun biyolojik ortamda vücut tarafından sentezlenebildikleri için hormon ve hormon öncülleri sterol olarak da adlandırılırlar. En önemli etkisi kemik mineralizasyonu ve kalsiyum, fosfor metabolizması üzerinedir(1). 25(OH)D düzeyi 12 ng/ml'den düşük ise D vitamini eksikliği, 12 ile 20ng/ml arasında ise D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir(2). D vitamini eksikliği erişkinlerde osteomalaziye çocuklarda rikets ve osteomalaziye neden olur.(3-6)

Ciltte yapılan veya diyetle alınan ve biyolojik olarak aktif olmayan kolekalsiferol, önce karaciğerde 25-Hidroksilaz enzimi ile 25 Hidroksi vitamin D'ye [25(OH)D], sonrasında da böbreklerde 1-Alfa Hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif form olan ve Kalsitriol olarak da adlandırılan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye (1,25(OH)2D) dönüşmektedir. D vitamini sentezinde anahtar enzim olan 1 Alfa hidroksilaz enziminin aktivitesinde parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve Fibroblast Growth Faktör 23 (FGF-23) rol oynamaktadır. İnce barsak, böbrek ve diğer dokularda bulunan vitamin D reseptörleri üzerinden etkisini gösteren 1,25(OH)2D, kan kalsiyum düzeyini ince barsaktan kalsiyum Emilimini artırarak ve böbreklerden de kalsiyum reabsorbsiyonunu artırarak sağlar(7).

Vitamin D, "Vitamin D Bağlayıcı Protein" (VDBP)'e bağlanarak taşınır. VDBP alfa globülin yapısında olup karaciğerde sentezlenir ve total 25(OH)D'nin %85-90'ına bağlanır(8). D vitamininin %10-15'i albumine bağlıdır ve %1'den azı serbest formdadır (9, 10). Vitamin D'in VDBP'e bağlı formu hücreler üzerine etki edemez. Dolayısıyla Vitamin D etkisidolaşımdaki serbest formla ilişkilidir(11, 12). Biyoaktif vitamin D, dolaşımdaki VDBP'e bağlanmamış durumdaki serbest vitamin D olarak tarif edilebilir(13, 14). Siyah ve beyaz tenli Amerika'lılarda vitamin D ve VDBP düzeylerini araştıran bir çalışmada siyah Amerika'lılarda vitamin D düzeyi ile beraber VDBP düzeyleri de düşük saptanmasına rağmen biyoaktif formu beyaz ırk ile benzer düzeyde saptanmıştır(15). Başka bir çalışmada Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren hastalarda, biyoaktif 25(OH)D düzeyinin kemik mineral dansitometrisi ve parathormon ve kalsiyum gibi parametrelere etkisinin 25(OH)D düzeyine göre daha doğru bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (16).

Klotho geni osteoblastlar, osteositler, paratiroid bezleri, böbrekler, endotel hücreleri, timus, lenf bezleri, ventro-lateral talamik çekirdekler gibi birçok dokuda bulunur ve vitamin D ve mineral metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynar(17, 18). Klotho gen ekspresyonu diyetle fosfor alımının artmasına bağlı olarak artar(19). Klotho distal tubulde endositozu engelleyerek ve fosfor/kalsiyum kanallarını bloke ederek, kalsiyum geri emiliminin artmasına, fosfor geri emiliminin azalmasıyla fosfatüriye neden olur (20). Klotho, aslında osteosit/osteoblastlardan salgılanan bir peptid hormon olup hiperfosfatemi ve vitamin D uygulamalarına cevap olarak sentezlenen Fibroblast Growth Factor 23'ün (FGF-23) sinyal mekanizmasında rol oynayan bir kofaktördür(21).

Fosfatürik bir hormon olan FGF-23, osteositler tarafından mineralize kemikte üretilir. FGF-23, böbrekteki sodium-fosfor taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltarak idrar ile fosfor atılımını sağlar (22). İlâveten 1α -hidroksilaz enzimini inhibe eder, 24 -hidroksilazı aktive eder. Böylece dolaşımdaki $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini düzeyi azalır. Klotho FGF23 için önemli bir koreseptördür(21). Fgf-23'ün fazlalığı hipofosfatemik rikets neden olurken, fgf-23 eksikliğinde hiperfosfatemi ve tümoral kalsinozis ile sonuçlanır(23).

FGF-23 ekspresyonu, vitamin D, PTH ve fosfat tarafından regüle edilir. Diyetteki fosforun artışı FGF-23'ü stimüle eder, ancak alfa hidroksilazı inhibe ederek $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyini azaltır. Yüksek $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamini doğrudan FGF23 düzeyini artırır(24). Primer hiperparatiroidi, McCune-Albright sendromu, Jansen hastalığı gibi bazı hastalıklarda yükselten PTH'nun doğrudan kemikten FGF23 salınımını artırdığı düşünülmektedir(25).

Günümüzde Vitamin D düzeyini değerlendirmek için serum $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyleri ölçülmektedir. Serum $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi 12 ng/ml 'nin altındaki değerler eksiklik, 20 ng/ml 'nin altındaki değerler yetersizlik olarak tanımlanmaktadır(26, 27). İskelet sisteminin sağlığı için gerekli optimum serum $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi tartışmalı olmasına rağmen serum parathormon düzeyinin, $25(\text{OH})\text{D}$ düzeyi 30 ng/ml 'nin altında yükselmeye başladığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmada vitamin D yetersizliği ve eksikliğinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Vitamin D, Vitamin D Bağlayıcı Protein, FGF-23 ve α -Klotho düzeylerinin ve Kolekalsiferol

tedavisiyle bu parametrelerin nasıl değiştiğinin araştırılması ve Vitamin D metabolizmasına ışık tutulması amaçlandı



2. Genel bilgiler

2.1. D vitamini

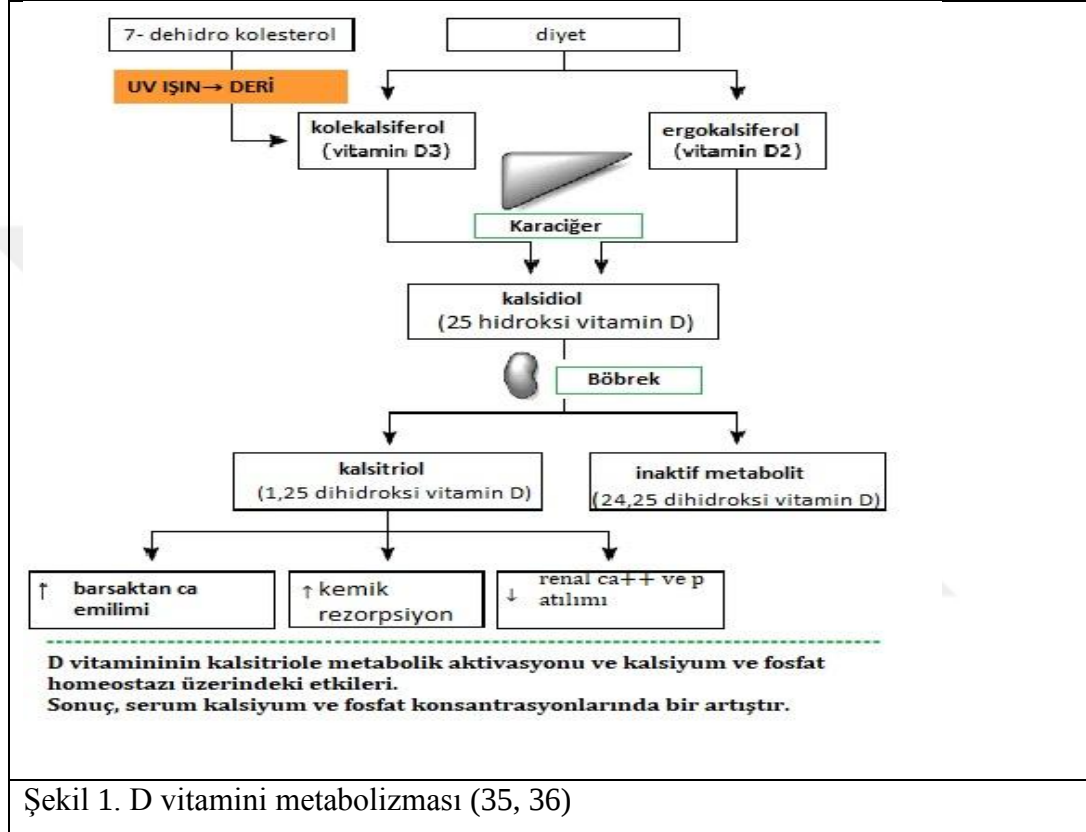
D vitamini; endojen olarak uygun biyolojik ortamda sentezlenebildiği için hormon ve hormon öncülü bir sterol olarak da değerlendirilmektedir. Vitamin D kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunda önemli görevleri olan , yağda eriyen vitaminler arasında gösterilen bir bileşiktir (28). Eksikliğinde çocuklarda rikets, osteomalazi oluşturduğu bilinen D vitamininin kemik metabolizmasında oynadığı rollere ek olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda; otoimmünite, glukoz intoleransı, Tip 1 ve Tip 2 diyabet gelişimi, malignite, enfeksiyöz ve kalp damar hastalıklarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir(4, 29). D vitamini çok az gıdada doğal olarak bulunduğundan (yağlı balık karaciğerleri istisnadır), ciltteki sentezi vitaminin ana doğal kaynağıdır. Diyet veya cilt yoluyla sentezden elde edilen D vitamini biyolojik olarak aktif değildir ve aktif metabolitlere enzimatik olarak dönüşmesi gerekir (Şekil 1). D vitamini karaciğerde enzimatik olarak 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)d), daha sonra böbrekte 1,25-dihidroksi vitamin D vitamininin aktif formuna dönüştürülür(30). D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi Tablo 1'de verildi.

D vitaminin kalsitriole metabolik aktivasyonu ve kalsiyum ve fosfat hemostazı üzerindeki etkileri. Sonuç, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinde artıştır.

Ağır D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm (çocuklarda) ve osteomalazi (çocuklarda ve yetişkinlerde), yetersiz güneşe maruz kalma ve malabsorpsiyon sendromları dışında artık nadirdir. Düşük serum 25(OH)D ile belirlenen subklinik D vitamini eksikliği çok daha yaygındır.

D vitamini, dört halkalı kolesterol omurgasına sahip bir grup lipid çözünür bileşiktir(31). 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), D vitamininin dolaşımdaki ana şeklidir. İki ila üç haftalık bir yarılanma ömrüne sahiptir (32). Kemik ve bağırsakta aktiviteye sahiptir, ancak bu aktivite vitamin D'nin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'in ancak % 1'i kadardır. Yarılanma ömrü yaklaşık 4 - 6 saat olan 1,25-dihidroksivitamin D, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler(33). Sadece çekirdekli hücrelerde ekspres olan D vitamini reseptörü (VDR) ile işlev görür. VDR steroid hormon reseptörünün bir üyesidir ve retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilişkilidir(34). En önemli

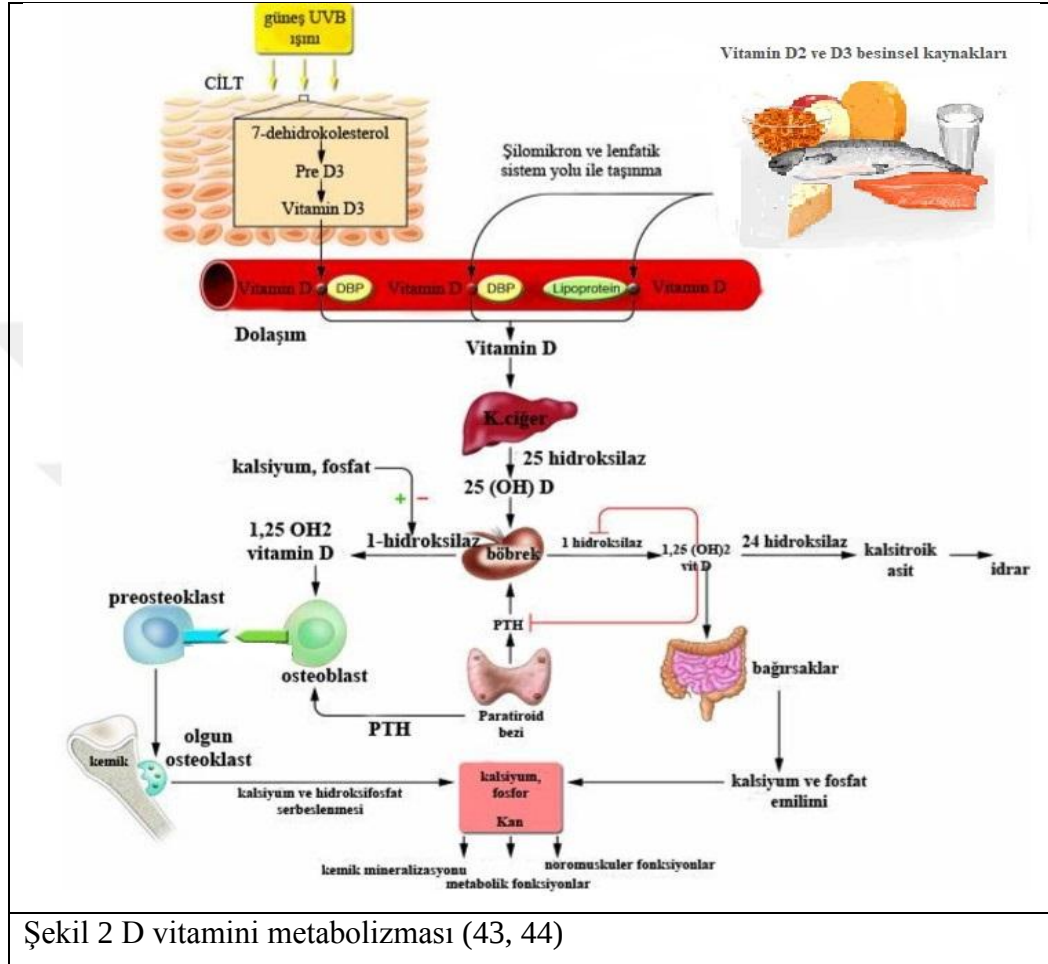
biyolojik etkisi, barsak mukozası farklılaşmasını ve kalsiyumun barsaktan emilimini uyarmaktır. Diğer etkiler arasında barsak fosfat emiliminin daha az uyarılması, paratiroid bezinden paratiroid hormonunun (PTH) salınımının doğrudan bastırılması, osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesi ve PTH kaynaklı osteoklast aktivasyonuna ve kemik rezorpsiyonuna izin verilmesi sayılabilir D vitamini metabolizması Şekil 2’de özetlendi.



2.1.1. D vitamini kaynakları

Doğal D vitamini içeren çok az gıda olduğundan D vitaminin ana doğal kaynağı cilt yoluyla sentezlenmesidir. Previtamin D3, güneşten gelen ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalma sırasında 7-dehidrokolesterolden deride nonenzimatik olarak sentezlenir. Previtamin D3, yeniden düzenlemeye uğrar ve D3 vitamini (kolekalsiferol) oluşur (Şekil 1). Bu sentez son derece etkilidir ve kolların ve yüzün güneşe kısa süreli maruziyetinin günde 200 İU oral D vitamini alınmasına eşdeğer senteze neden olmaktadır (37). Yeterli D vitamini sentezi için etkili güneş ışığı bireysel cilt tipine, mevsime, bulununan enlemin ve günün saatine göre değişebilmektedir (38, 39). Cildin güneş ışığına uzun süre maruz kalması, previtamin

D3 ve D3 vitamininin inaktif metabolitlere dönüşmesinden dolayı toksik miktarda D3 vitamini sentezlenesine yol açmaz (40, 41). Buna ek olarak, güneş ışığı deride D3 vitamini üretimini azaltan melanin üretimini de indükler.(42)



2.1.2. D vitamini emilimi

Kolekalsiferol (D3 vitamini- hayvansal) ve ergokalsiferol (D2 vitamini-bitkisel) olmak üzere iki temel kaynağı olan D vitamini ince barsakların proksimal kısmından emilerek kandaki D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) tarafından karaciğere taşınır(45). Dolayısıyla bu emilimi bozacak, Crohn hastalığı, Çölyak hastalığı, pankreas yetmezliği, kısa bağırsak sendromu, kistik fibroz, ve kolestaz yapan karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorpsiyonu ile ilişkili hastalıklar, düşük serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri ile ilişkilidir.(46, 47) D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerine ait terminoloji tablo 1’de verildi.

İsim	Klinik isim	Kısaltma	Açıklama
7-dehidrokolesterol	Provitamin D3	7DHK	Hücre zarında lipit
Kolekalsiferol	Previtamin D3	CC	Diyetle ya da deride fotosentez ile oluşur
Ergokalsiferol	Previtamin D2	EC	Diyetle sağlanır. vitamin D prekürsörüdür
Kalsidiol	25 hidroksi vitamin D	25(OH)D	Vitamin D düzeyinin en iyi göstergesi
Kalsitriol	1,25 dihidroksi vitamin D	1,25(OH)2D	Vitamin D'nin aktif formu
Tablo 1.D vitamini öncüllerinin ve metabolitlerinin terminolojisi (43)			

2.1.3. D vitamini metabolizması

Diyetle alınan veya cilt yoluyla sentezden elde edilen D vitamini biyolojik olarak aktif olmadığından karaciğer ve böbrekte enzimatik işlemlerle aktif metabolitlere dönüşür(36).

Diyet ile alınan D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlı olarak şilomikronlar ve lipoproteinler ile birlikte endojen olarak sentezlenen D3 vitamininin metabolize edildiği karaciğere gider(48, 49). Hepatik bir enzim olan 25-hidroksilaz, D vitamini molekülünün 25 pozisyonuna bir hidroksil grubu yerleştirir ve 25-hidroksivitamin D (25(OH)D, kalsidiol) oluşturur (Şekil 1). 25-hidroksivitamin D2, D vitamini bağlayıcı protein için 25-hidroksivitamin D3'ten daha düşük bir afiniteye sahiptir. Bu nedenle, 25-hidroksivitamin D2, 25-hidroksivitamin D3'ten daha kısa bir yarı ömre sahiptir(50).

Karaciğer tarafından sentezlenen 25-hidroksivitamin D2 ve D3 yine D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşıma girer ve böbreğe gider. D vitamini ile tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlanma alanına sahip olan D vitamini bağlayıcı proteinin, bütün dolaşımdaki bağlanma alanlarının sadece % 3-5'i işgal edilir; bu nedenle, nefrotik sendromda olduğu gibi idrarda büyük miktarlarda protein kaybolmadığı sürece DVBP D vitamini metabolizmasında hız sınırlayıcı değildir (51). Renal tübülde, filtrelenmiş 25(OH)D-DVBP kompleksinin hücrelere girişi, reseptör aracılı endositoz ile kolaylaştırılır(52). Bu süreçte ardışık olarak çalışan en

az iki protein yer alır: Cubilin ve Megalin(52, 53). Renal proksimal tübülde gösterilen Cubilin ve Megalin, ismi verilen bu reseptör proteinlerinden birinin eksikliği, idrarda 25(OH)D atılımının artmasına ve en azından deneysel modellerde 1,25-dihidroksivitamin D eksikliği ve kemik hastalığına neden olur (52, 54).

Tübüler hücre içinde, 25 (OH)D DVBP'den ayrılır. Renal tübüler hücreler 25 (OH)D 'i, D vitaminin en aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'e ya da inaktif metabolit olan 24,25 (OH)D'e dönüştürebilecek 1 alfa hidroksilaz (CYP27B1) ve 24 alfa hidroksilaz (CYP24) iki enzim içerir (55, 56). Her iki enzim de p450 sisteminin üyeleridir(57). D vitamini eksikliği olan hayvanlardaki çalışmalar, proksimal tübülün D vitamini sentezinin önemli yeri olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, normal insan böbreğindeki çalışmalar, D vitamini düzeyi yeterli iken 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunun daha çok distal nefronlarda olduğunu göstermektedir(56)

1-alfa-hidroksilaz enzimi, gastrointestinal sistem, deri, vasküler, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar da dahil olmak üzere ekstrarenal bölgelerde de bulunur (58, 59). Sarkoidoz gibi granümatöz hastalıkları olan hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri, artmış 1,25-dihidroksivitamin D'nin ekstrarenal sentezinin en yaygın görülen belirtileridir. Bu ortamda, aktive makrofajlar vasıtasıyla 1,25(OH)D'den 25-dihidroksivitamin D'nin ekstrarenal üretimi paratiroid hormonundan (PTH) bağımsız olarak akciğer ve lenf düğümlerinde görülür(60).

Böbrek 1 alfa hidroksilaz aktivitesi çeşitli faktörler tarafından düzenlenir. Çoğunlukla plazma kalsiyum konsantrasyonundaki bir düşüş nedeniyle artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi, enzimi uyararak 1,25 dihidroksi vitamin D üretimini artırır (61). 1,25-dihidroksi vitamin D, sırayla, 1,25-dihidroksi vitamin D üretiminin negatif geri feedback düzenlemesini sağlayarak, PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe eder. 1,25-dihidroksi vitamin D sentezi, hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörleri (VDRs) tarafından da düzenlenebilir; bu reseptörlerin down regülasyonu, D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayabilir (62).

FGF-23, renal proksimal tübüldeki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlayarak ve aynı anda 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu ve 24,25-dihidroksivitamin D (inaktif bir metabolit) üretimini artırarak 1,25-dihidroksivitamin D'nin böbrek üretimini inhibe eder (63). 1,25-dihidroksivitamin D, fosfatürik bir hormon olan

FGF-23'ü uyarır ve bir feed back döngüsü oluşturur. Deneysel veriler, FGF-23'ün fosfatın renal reabsorpsiyonunu azalttığını ve böylece fosfat homeostazını koruyarak 1,25-dihidroksivitamin D tarafından indüklenen artmış gastrointestinal fosfat geri emilimini dengelediğini göstermektedir (64).

1,25 dihidroksivitamin D ve 25 (OH)D , kısmen 24-hidroksilaz tarafından hidroksilasyon ile indirgenirler(49, 65). 24-hidroksilaz geninin aktivitesi 1,25-dihidroksivitamin D ile artar ve D vitamini inaktivasyonu uyarılırken, PTH ile azalır, böylece aktif D vitamini oluşumu artar(65).

2.1.4. D vitamini ve kalsiyum fosfor metabolizması

D vitamini olmadan diyetteki kalsiyumun sadece %10-15 i, fosforun ise %60 kadarı absorbe edilebilir (34, 66). 1,25 (OH) 2D barsaktan kalsiyum emilimini VDR -RXR (D vitamini reseptör ve retinoik asit x reseptör) ile etkileşim gösterip epitelyal kalsiyum kanalını açarak ve kalsiyum bağlayıcı protein üreterek kalsiyum emilimini %15'den %40'lara kadar çıkarabilmektedir (7). D vitamini ayrıca PTH düzeylerini düzenleyerek indirek yolla kalsiyum ve fosfor emilimini etkiler (7, 67). PTH sentezi paratroid bezlerinde bulunan CYP27B1 enzimi sayesinde lokal olarak üretilen 1,25 (OH) 2D ile tek başına inhibe edebildiği gibi, 25 (OH) D de aynı anda D vitamini reseptörü (VDR) ile etkileşerek PTH sentezini doğrudan inhibe edebilir (68, 69). D vitamini eksikliği serum iyonize kalsiyumun düşüklüğüne ve PTH düzeylerinin artmasına neden olur. Bunun aksine, daha yüksek 25 (OH) D düzeyleri ise serum kalsiyum seviyesinin yükselmesini ve PTH salgısını inhibisyonunu sağlar. PTH, tübüler kalsiyum emilimini arttırıp fosfor emilimini azaltır. PTH, aynı zamanda kalsiyum ve fosfor homeostazını etkileyerek 1,25 (OH) 2D üretimini uyarır. Ayrıca, PTH ve 1,25 (OH) 2D osteoblastları stimüle ederek iskelet kalsiyum depolarını mobilize eder. D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizme yol açar ve genellikle yüksek veya normal 1,25 (OH) 2D seviyeleri ile seyreder (7, 43, 70)

2.1.5. Kalsiyum

Kalsiyum sadece besinle alınan esansiyel bir elementtir. Mevcut beslenme ile alınması gereken kalsiyum miktarı yaşa göre değişmektedir. Yaklaşık 1000-1500 mg/gün olarak değişmektedir (71).

Yaş	Normal Ca değerleri
Yetişkinler	2.20-2.65 mmol/ L (8.8 -10.6 mg /dl)
0-10 gün	1.90-2.60 mmol/ L(7.6 -10.4 mg /dl)
10 gün-24 ay	2.25-2.75 mmol/ L(9.0 -11.0 mg /dl)
2-12 yaş	2.20-2.70 mmol/ L (8.8 -10.8 mg /dl)

Tablo 2. Normal serum Ca değerleri (74)

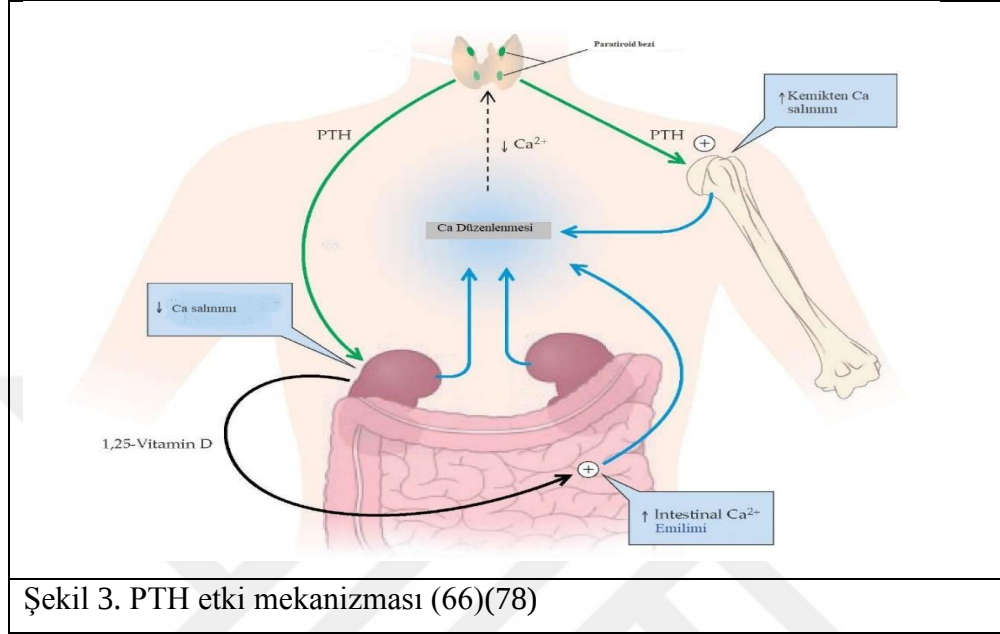
Vücutta %90'ı kemiklerde olan kalsiyumunun %10 kadar olan kısmı ise ekstrasellüler ve intrasellüler sıvılarda bulunmaktadır. Ekstrasellüler sıvıda kalsiyumun %45'i iyonize, %45'i proteinlere bağlı olarak ve %10'u ise laktat, bikarbonat, sitrat ve fosfat anyonları ile kompleks oluşturmuş haldedir. Protein bağlanan kısımda kalsiyumun çoğu albümine, az bir kısmı ise globüline bağlıdır(72). Her 1 gr/dl albümin, 0.8 mg/dl kalsiyum bağlamaktadır(73). Kandaki asid-baz dengesi de kalsiyum seviyelerini etkilediğinden asidik pH da kalsiyum artarken, alkali pH da ise azalır. Serum Ca düzeyi normal aralıkları Tablo 2 de verildi. Vücutta üç ana mekanizmaya kalsiyum dengesi sağlar. Bu mekanizmalar paratiroid hormon, 1,25 (OH) 2D ve iyonize kalsiyum sayesinde gerçekleşen, kalsiyumun barsak emilimi, böbrek reabsorbsiyonu ve kemik döngüsüdür. Barsaktaki kalsiyum emilimini etkileyen temel faktörler aktif D vitamininin reseptörlerini (VDR) aktif hale getirmesi ile kalsiyum kanallarını aktive etmesidir (74, 75).PTH ve aktif D vitamini kemikler üzerine osteoklastları aktive ederek ekstrasellüler sıvıya kalsiyum geçişini sağlamaktadır. PTH aynı zamanda 25 (OH) D'nin 1,25 (OH) 2D 'e hidroksile olmasını ve distal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu gerçekleştirmektedir (76).

2.2. Paratiroid hormon (PTH)

PTH ve D vitamini endokrin sistemdeki ana işlevleri serum kalsiyum seviyelerini normal aralıkta tutmaktadır(77). PTH etki mekanizması Şekil 3'te verildi.

Kalsiyum, paratiroid bezindeki paratiroid esas (chief) hücrelerindeki kalsiyum algılama reseptörü CaSR tarafından algılanır(79). Düşük kalsiyum seviyeleri PTH sekresyonu uyarırken yüksek kalsiyum seviyeleri PTH salınımını bastırır. PTH'nin başlıca biyolojik işlevi, çeşitli organlardaki doğrudan ve dolaylı etkileriyle hipokalseminin önlenmesidir. PTH, distal tübüllerde kalsiyumun renal

tübüler emilimini artırır ve D2 vitaminini proksimal tübülde aktif 1,25(OH)D'e dönüştüren böbrek (CYP27B1) 1 alfa hidroksilaz enzimini aktive eder(79).



Şekil 3. PTH etki mekanizması (66)(78)

1,25 (OH)2D 'nin yüksek seviyesi, kalsiyum ve fosfatın bağırsak emilimini artırır. 1,25 (OH)2D ayrıca osteoblastlarda vitamin D reseptörüne etki ederek osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu artırır ve serum kalsiyumunda artışa neden olur. Sonuçta Ca yüksekliği paratiroid bezin'de kalsiyum algılayıcı reseptöre (CaSR) etki ederek PTH'yi azaltır. 1,25 (OH)2D, PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe eder(69). Ek olarak, 1,25 (OH)2D de kalsiyum algılayıcı reseptörleri up-regüle eder(80).

PTH ayrıca kemik yeniden modelleme ve mineralizasyon süreçlerini düzenleyerek kalsiyum ve fosfat düzeylerini değiştirmek için osteoblastlar/osteositlerde PTH reseptörlerini hedefler(81). Sürekli olarak yüksek bir serum PTH seviyesinin ortaya çıkan etkisi artmış kemik kaybı olmasına rağmen, aralıklı PTH uygulaması, rezorpsiyondan daha fazla artmış kemik oluşumu nedeniyle net bir anabolik etkiye sahiptir. PTH fazlalığı olan hastalıklarda ve Sürekli PTH uygulaması durumunda net etki, kemik oluşumundan daha fazla rezorpsiyona bağlı olarak bir kemik kaybıdır(82). PTH, osteoblastlar/osteositleri hedef alarak salgılanan bir sinyal inhibitörü olan sklerostin azaltmaya çalışır(83, 84), böylece

osteoblastlar/osteositlerin proliferasyonuna, farklılaşmasına ve aktivitesine yol açan yollarını aktive eder ve osteogenezi artırır(85).

PTH ayrıca, fazla fosfat düzeylerinde nötr fosfat dengesinin korunmasına veya serum fosfatın akut yükselmelerinin iyonize kalsiyumu düşürmesine katkıda bulunan fosfatürük etkilere sahiptir(86).

PTH, proksimal tübülün membranındaki fosfat taşıyıcı protein içeriğini azaltmak için proksimal tübül içindeki PTH reseptörlerini hedef alır(87). Bu nedenle, PTH ve 1,25 (OH) 2D, esas olarak serum kalsiyumunu kontrol etmek ve ikincil olarak fosfatı düzenlemek için koordineli ve entegre bir feed back sistemiyle çalışır.

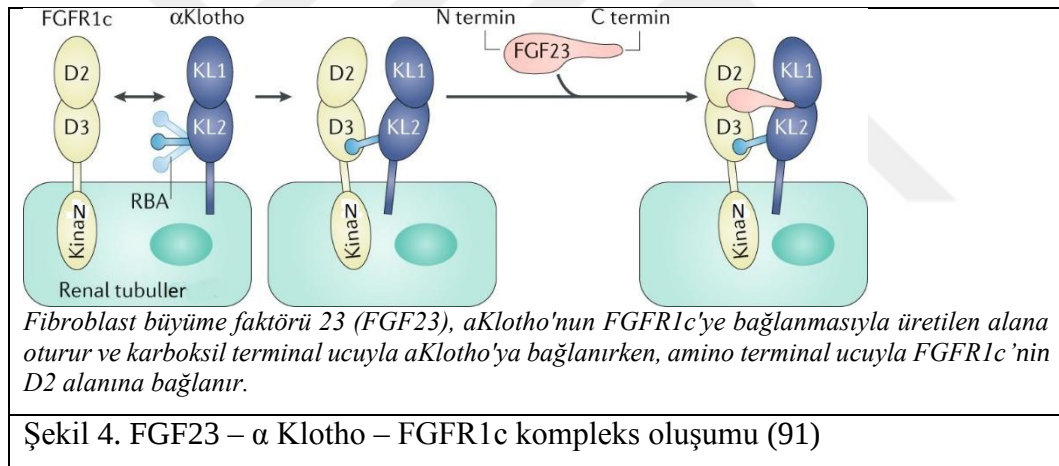
2.3. Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF-23) ve α -Klotho

2.3.1. Fgf-23 – Klotho- kemik- böbrek eksen: Kemik mineralizasyonu ile P ve vitamin D düzeyleri düzenlenmesi

Böbreklerde fosfat emilimini inhibe etmek gibi PTH'ye benzer etkisi olan ancak aynı zamanda dolaşan 1,25(OH)2D düzeyini azaltmak gibi bir etkisi olan başka bir hormon FGF-23'dür ve 1997 yılında keşfedilmiştir(77).

FGF-23, osteositler / osteoblastik hücreler tarafından ve merkezi venöz sinüzoidlerdeki endotelial hücreler, ventrolateral talamik çekirdekteki hücreler ve timus tarafından üretilen bir hormondur. FGF'ler tipik olarak heparin gerektiren bir işlemde FGF reseptörlerini aktive eden parakrin faktörleri olarak hareket ederler. FGF-23, bunun aksine FGF reseptörleri 1, 3 ve 4'e bağlanma için bir FGF N-terminal homoloji alanı ve FGFR23'ün FGF reseptörlerine bağlanması için gerekli olan tek geçişli :Tip 1 bir transmembran proteini olan Alfa Klotho ile etkileşime izin veren bir C-terminal alanı içerir(88). Ek olarak, Klotho geni, alternatif RNA birleştirme işleminden türetilmiş, kesilmiş, salgılanmış bir formu kodlamaktadır(89) . Sadece Klotho'nun N-terminal kısmını hücre dışı alanı ile kodlar. Membrana bağlı tam uzunlukta Klotho ve hücre dışı alana salgılanan Klotho farklı işlevlere sahiptir. Klotho ağırlıklı olarak böbrekte ve beyindeki koroid pleksusun epitelinde eksprese edilir(90). Bu dokuların yanı sıra hipofiz bezi, plasenta, iskelet kası, idrar kesesi, aort, pankreas, testis, yumurtalık ve kolonda düşük Klotho ekspresyonu bildirilmiştir (17, 18). Membran Klotho'nun FGF reseptörleri ile birlikte ekspresyonu, FGF-23'e doku özgüllüğü kazandırır.(77)

Kalıtsal hipofosfatemik bozuklukların yanı sıra dolaşımdaki yüksek FGF-23 seviyeleri ile karakterize tüm kalıtsal hipofosfatemik bozukluklar benzer klinik özelliklere sahiptir(92). Bunlar renal fosfat kaybı, uygun olmayan şekilde düşük 1,25 (OH) 2D seviyeleri ve raşitizm / osteomalazi olarak sıralanabilir. Aslında, hem rekombinant FGF-23 proteininin akut uygulanmasına yanıt olarak hem de kronik FGF-23 yükselmeleri ile karakterize hastalık durumlarında aşırı FGF-23, hipofosfatemi, anormal D vitamini metabolizması, hipofosfatemi ve raşitizm / osteomalazi gözlenir(77, 93, 94). Serum fosfat düzeyindeki azalmalar, fosfatın proksimal tübüler reabsorbsiyonundaki FGF-23 aracılı azalmasından kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, FGF-23 eksikliği hiperfosfatemi, orta derecede hiperkalsemi, düşük PTH seviyeleri, belirgin derecede yüksek 1,25 (OH)2D seviyeleri ve yumuşak doku kalsifikasyonları ile sonuçlanır.(95, 96)



FGF-23 eksikliği ayrıca hipertrofik kondrosit ve artan osteoid ile azalmış mineralize kemik kütlesi ve düzensiz bir büyüme plağı ile karakterize bir kemik fenotipi ile sonuçlanır (97, 98). Örneğin, düşük biyoaktif FGF-23'ün neden olduğu hiperfosfatemik ailesel tümöral kalsinozda, hiperfosfatemi, yüksek 1,25 (OH) 2D ve yumuşak doku kalsifikasyonları görülmektedir(97). Farelerde aşırı FGF-23, sodyum bağımlı fosfat taşınmasının inhibisyonu ve CYP24'ün böbrekte proksimal tübülünün inhibisyonu hipofosfatemiye neden olur (99-101). Fazla FGF-23 ayrıca büyüme geriliği ve raşitizm / osteomalazi ile sonuçlanır (99, 100, 102)

2.3.2. FGF-23 sinyallemede α -klotho 'nin önemi

Hem insanda hem de genetik bozukluklar sonucu klotho kaybı izlenen farelerde, FGF-23'e karşı son organ direnci ve FGF-23 eksikliğine benzeyen anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir(18, 103, 104). Kalıtsal hipofosfatemi ve herediter hiperparatiroidizm, α -klotho ekspresyonunu ve dolaşım seviyelerini artıran bir promotör bölge translokasyonundan kaynaklanır (105). Artan α -klotho, hücre yüzeyi Na / K -ATPaz aktivitesini sürdürmesi yoluyla PTH salgılanmasını düzenleyebilir (103). FGF-23, klotho ve reseptörlerinin böbrek tarafından ekspresyonunu azaltır, böylece fosfat ve kalsiyum metabolizmasını düzenlemek için karmaşık geri bildirim yolları oluşturur(103, 106).

FGF-23'ün fizyolojik işlevi, D vitaminine karşı düzenleyici hormon olarak hareket etmektir. FGF-23'ün keşfinden önce, fosfat regülasyonunun PTH ve 1,25 (OH)2D 'nin ikincil bir etkisi olarak gerçekleştiği varsayılmıştır. Farelerde 1,25 (OH)2D 'nin uygulanması FGF-23 seviyelerini arttırırken, 1,25 (OH) 2D azalması serum FGF-23'düzeylerini azaltır (64, 107). Artan 1,25 (OH) 2D, gastrointestinal sistemde kalsiyum ve fosfat emilimini arttırır. 1,25 (OH)2D ile birlikte kalsiyumdaki artışlar paratiroid bezinde PTH salgısını bastırır ve nötral kalsiyum dengesini korumak için idrarda kalsiyum atılımını artırır. Bununla birlikte, PTH seviyelerinin düşürülmesi D vitamini ılımlı artışıyla gastrointestinal fosfat emiliminde artış sonucu pozitif fosfat dengesi ile sonuçlanır. (64).

FGF-23'ün ekspresyonu, hem VDR 'ye bağlı hem de VDR 'den bağımsız sinyalleme ile düzenlenir(77). 1,25 (OH)2D VDR yolunun uyarılması, 1,25 (OH)2D uygulamasından sonra artan FGF-23 seviyeleri ile kanıtlandığı gibi FGF-23 ekspresyonunu indükler. Ek olarak, diyetle serum Ca ve P seviyelerinin normale getirilmesinin, VDR olmayan farelerde FGF-23 seviyelerini arttırdığı gösterildi(108). Bu da FGF-23 ekspresyonunun da VDR 'den bağımsız bir yolla düzenlendiğini gösterir(77).

FGF-23'ün neden olduğu hipofosfatemik bozukluklarda, hipofosfatemi nedeniyle yükselmesi beklenen 1,25 (OH)2D seviyesi yükselmez. FGF-23, üretimi azaltmak ve 1,25 (OH)2D 'nin katabolizmasını arttırmak için CYP24 ve CYP27B1 üzerindeki karmaşık etkileri sonucu 1,25 (OH) 2D seviyelerini düşürür (109)

Hipokalsemiye bağlı kronik FGF-23 fazlalığına sahip farelerde paratiroidektomi ile indüklenen ölümcül fenotip ortaya çıkmıştır(110). Bu farelerde yapılan çalışma 1,25 (OH)2D FGF-23 aracılı katabolizmanın ve PTH ile etkileşimin önemini ortaya koymaktadır (110).

Bazı çalışmalarda serum FGF-23 diyet fosfatı ile düzenlenir (111) denilmesine rağmen, daha sonraki bir çalışmada ise artan diyet fosfat miktarının FGF-23 konsantrasyonlarını azalttığı bulunmuştur (19). Kemirgenlerde, yüksek fosfatlı diyet dolaşımdaki FGF-23'ü artırır, ancak diyet fosfatının VDR yokluğunda FGF-23 ekspresyonunu arttırmadığından, bu 1,25 (OH)2D e VDR 'ye bağımlı bir mekanizma gibi görünmektedir (101). Bununla birlikte, PTH yoksun knockout (PTH-null) fareler (110) ve hipoparatiroidizm (112) olan hastalarda artmış FGF-23 seviyeleri ve fosfat seviyeleri ve düşük 1,25 (OH)2D görölmekte, bu da düşük kemik döngüsünün FGF-23'ü düzenleyebileceğini düşündürmektedir. 1,25 (OH)2D 'nin FGF-23 tarafından düzenlenmesi ve FGF-23'ün 1,25 (OH)2D tarafından uyarılması ile oluşan düzenleyici döngü, FGF-23'ün temel işlevinin 1,25 için karşı düzenleyici bir hormon olarak hareket ettiğini göstermektedir. Öyleyse, teleolojik olarak FGF-23, D vitamini toksisitesini önlemek için evrimleşmiş olabilir (113).

2.3.3. FGF-23 ve PTH arasındaki ilişki

Paratiroid bezleri FGF reseptörlerini ve klothoyu eksprese eder, ancak FGF-23'ün PTH sekresyonunu uyarıp uyarmadığı veya inhibe ettiği kesin değildir (18, 90). Yüksek FGF-23 seviyeleri hiperparatiroidizm ile ilişkilidir(88). Tersine, FGF-23'ün yakın zamanda PTH mRNA ekspresyonunu ve PTH'nin paratiroid hücrelerinden salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (17, 114).

Son çalışmalar, FGF-23'ün PTH salgılanmasını baskıladığını ve PTH'nin FGF-23'ü uyarak başka bir geri bildirim döngüsüne yol açtığını göstermektedir (yani, artan PTH → artan FGF-23 → azalmış PTH) (17). PTH'nin FGF-23'ü artırma veya azaltma gibi görünen yeteneği, PTH'nin kemik yeniden şekillenmesi üzerindeki değişken anabolik ve katabolik etkilerini yansıtabilir. Bu bağlamda, kemik oluşumunda net artışlara yol açan PTH'nin aralıklı olarak uygulanması, fosfatın korunması ihtiyacı ile tutarlı olarak FGF-23 seviyelerinin düşmesine neden olur (115). Aksine, kemik üzerinde katabolik etkilere yol açan sürekli PTH

uygulamasının, kemikten artmış fosfat akışını ortadan kaldırmaya yardımcı olacak FGF-23'ü uyaracağı tahmin edilebilir(77).

2.3.4. FGF-23'ün fosfat dengesine etkisi

FGF-23 renal fosfat taşınmasını düzenlerken ve FGF-23 kaybı hiperfosfatemiyeye yol açarken, serum fosfat ve FGF-23'teki değişiklikler arasındaki ilişki net değildir. Diyet fosfat yüklemesi FGF-23'ü uyarabilir, ancak FGF-23'ün fosfat düzenlemesinin etkisi, 1,25 (OH) 2D ve kemik mineralizasyonu / yeniden şekillenmesinin etkilerine kıyasla küçüktür. Kalsiyum seviyelerinin algılanmasına ve sıkı kontrolüne izin veren bir kalsiyum algılayıcı reseptörlere (CASR) sahip olan kalsiyumun aksine, bir fosfat sensörü tanımlanmamıştır ve serum fosfat seviyelerinin düzenlenmesi o kadar sıkı kontrol edilemez. Fosfat dengesi PTH ve FGF-23'e ek olarak bağırsak kaynaklı hormonlar tarafından da kontrol edilir(116).

Ayrıca, FGF-23'ün böbrekte hedeflediği kesin segmentler ve fizyolojik olarak ilgili reseptör (ler) tamamen açık değildir. Bununla birlikte, FGFR1-klotho kompleksinin en yüksek seviyeleri distal tübüllerde bulunurken, FGF-23'ün biyolojik etkileri proksimal tübüllerdedir [55]. Alternatif olarak proksimal tübül üzerindeki FGF-23 etkileri muhtemel distal tübülün FGF23 stimülasyonu ve proksimal tübül fonksiyonunu düzenleyen parakrin faktörlerinin serbest bırakılması ile indirek olabilir.

2.4. D Vitamin Bağlayıcı Protein (VDBP)

Plazmada ilk defa 1959 yılında Hirschfeld (117, 118) tarafından izole edilen VDBP polimorfik yapıda tek zincirli glikoproteindir. 25(OH)D'nin dolaşımında sadece %1'den az kısmı serbest formda iken yaklaşık %90'ı VDBP'ye, %10'luk bölüm ise albumine bağlı bulunmaktadır(9, 10). Serbest hormon hipotezine göre serbest D vitamini biyolojik olarak aktif olandır. D vitamini için depo görevi gören VDBP, D vitaminin yarı ömrünün uzamasını sağlar. VDR 'ne bağlanarak etki gösteren formu 1,25(OH)2D3 olduğu halde daha stabil olması sebebiyle vitamin D düzeyini değerlendirmek için serum 25(OH)D düzeylerine bakılmaktadır(119). İlk olarak Bikle ve arkadaşları(8) serum 25(OH)D düzeyinin VDBP ve albumin düzeylerinden etkilendiğini gösterilmiştir. Östrojen bağımlı olarak karaciğerde sentezlenen VDBP'in serum dışında idrar, tükürük, serebrospinal sıvı, semen, süt ve lenfosit, monosit ve nötrofillerin yüzeyinde varlığı gösterilmiştir.(120-122) D vitamini

bağlanması dışında anti-inflamatuar ve immün düzenleyici işlevlerinin de olduğu gösterilmiştir(123)

Serum DVBP düzeyi sağlıklı insanlarda 300-600 mg/L civarındır (193). DVBP düzeyleri vitamin D eksikliğinin düzeltilmesiyle veya yaşa bağlı değişiklik göstermediği görülmüştür. Çalışmalarda serum düzeyinin sabah saatlerinde düşme ve gün içinde hızlı bir yükselme ile karakterize diurnal ritm gösterdiği görülmüştür. (194). VDBP polimorfizmleri ve etnik veya genetik özellikler VDBP düzeyini etkiler. Örneğin Batı Afrika kökenlilerde VDBP düzeyleri daha düşüktür. Ayrıca oral kontraseptif kullanımı (pozitif etkiler) , vücut kitle indeksi, lipid parametrelerinin (pozitif etkiler) VDBP düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir(124, 125). ABD’de yapılan bir çalışmada siyah ırkta 25(OH)D düzeyleri beyaz ırka göre daha düşük bulunmasına rağmen VDBP düzeyleri kullanılarak hesaplanan biyoaktif D vitamin düzeyleri beyaz ırk ile benzer bulunmuştur(15).

$\text{Serbest 25(OH)D} = \frac{\text{total 25(OH)D}}{1 + K_{\text{alb}} \times \text{albumin} + K_{\text{DBP}} \times \text{DBP}}$	
Serbest 25(OH)D = Serbest 25(OH) vitamin D düzeyi	mol/L;
K_{alb} = 25(OH) vitamin D ve albumin affinite sabiti	mol ⁻¹ ;
K_{DBP} = 25(OH) vitamin D ve DBP affinite sabiti	mol ⁻¹ ;
Albumin = serum albumin	mol/L;
DBP = Total DVBP düzeyi	mol/L;

Tablo 3. Serbest (biyoaktif) 25 (OH)D düzeyini hesaplamada kullanılan formül (126)

Serbest (biyoaktif) vitamin D düzeyini ölçen ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi geliştirilmesine rağmen rutinde kullanılmamaktadır(14). Serbest D vitamin düzeyini belirlemede VDBP ve albumin bağlanma katsayılarına dayanan matematiksel formüller (Tablo 2) ile ulaşılan değerler direk ölçümler ile iyi korelasyon gösterdiği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır(8). Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında,

hesaplanan serbest D vitamin düzeyinin serum parathormon seviyeleri ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır(16). Yine nefrotik sendromlu hasta grubunda yapılan kesitsel bir çalışmada serbest ve biyoaktif D vitamininin total 25(OH)D'ye göre kemik mineral dansitesi (KMD) ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır(127). ABD'de 49 sağlıklı kişide yapılan KMD ile total ve biyoaktif D vitamini ilişkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kemik metabolizmasını değerlendirmede biyoaktif D düzeylerinin daha iyi bir gösterge olduğu ve VDBP'nin 25(OH)D'ye KMD ilişkisini etkilediği sonucuna ulaşılmıştır(10). Bu çalışmadan yola çıkarak yapılan 304 sağlıklı bireyin serum 25(OH)D, biyoaktif ve serbest D, PTH seviyelerinin kantitatif bilgisayarlı tomografi (QCT) sonuçları ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada ise biyoaktif D'nin daha iyi bir gösterge olduğuna dair anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(128).

2.5. Normal serum D vitamini düzeyi ve gereksinimi

2.5.1. Yeterli alım

2016 yılında yayınlanan evrensel nutrisyonel rikets önleme ve yönetimi consensus önerilerinde (Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets 2016) D vitamini düzeyleri 30 nmol/l altında olması yetersizlik, 30-50 nmol arasında olması eksiklik, 50 nmol/l üstünde olması yeterlilik olarak tanımlanmıştır (2). 25(OH)D nin 250 nmol/l üstünde olması beraberinde hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve baskılanmış PTH düzeylerinin olması toksisite olarak tanımlanmıştır(129). D vitamin düzeylerine göre tanımlamalar Tablo 4'te verildi.

Büyüme plağının kusurlu farklılaşması ve yetersiz mineralizasyonu ve artmış osteoid doku ile karakterize Nutrisyonel rikets (NR), çocuklarda D vitamini eksikliği ve / veya düşük kalsiyum alımından kaynaklanır(5). NR tanısı anamnez, fizik muayene ve biyokimyasal testler ile konulur ve radyografilerle doğrulanır.

Rikets önlenmesi için 0-6 aylık bebekler için 200 mg/gün, 6-12 ay arası bebekler için de 260 mg/gün Ca alınması önerilmektedir. 12 aydan büyük çocuklar için günlük 300 mg'dan az kalsiyum alımı, serum 25(OH)D düzeylerinden bağımsız olarak raşitizm riskini artırır(2, 130). 12 aylıktan büyük çocuklar için, günlük kalsiyum alımının önerileri Tablo 5 de özetlendi.

Tanım	D vitamin düzeyi	D vitamin düzeyi	
	nmol/l	ng/ml	
Yetersizlik	<30	<12	
Eksiklik	30-50	12-20	
Yeterlilik	>50	20	
Toksisite	>250	>100	Hiperkalsemi, Hiperkalsiüri, Baskılanmış PTH düzeyleri

Tablo 4. D vitamin düzeylerine göre tanımlamalar (5)

Radyografik olarak onaylanmış raşitizmlı çocukların kırık riski artar. Basit D vitamini eksikliği olan çocuklarda kırık riskinin artması söz konusu değildir.

Tanım	Önerilen Ca miktarı
Yeterlilik	>500 mg / gün
Yetersizlik	300-500 mg / gün
Eksiklik	<300 mg / gün

Tablo 5. 12 ay üstünde çocuklarda alınması önerilen günlük Ca miktarı (2, 5)

Raşitizmleri önlemek için 400 IU / gün (10 µg) vitamin D alımı yeterlidir ve doğumdan itibaren 12 aylık oluncaya kadar tüm bebeklere, beslenme tarzlarından bağımsız olarak önerilir(2). Tablo 6’da “The Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets 2016 ” tarafından günlük alınması önerilen D vitamini dozları verilmiştir.

Yaş	Önerilen günlük D vitamini
<12 ay bebekler	400 IU / gün (10 µg)
>12 ay tüm çocuk ve yetişkinler	600 IU / gün (15 µg)

Tablo 6. Raşitizmi önlemek için önerilen günlük D vitamini dozu (2)

Sağlıklı çocuklarda, rutin 25(OH)D taraması önerilmemektedir ve sonuç

olarak, bu popülasyonda D vitamini takviyesi için spesifik bir 25(OH)D eşiği hedeflenmemektedir(131).

2.5.2. D vitamini eksikliği ve direnç

D vitamini eksikliği veya direnci dört mekanizmadan birinden kaynaklanır(132):

- Yetersiz D vitamini alımı, yağ malabsorpsiyon bozuklukları ve/veya güneş ışığı maruziyet eksikliği (photoisomerization)
- 25-hidroksivitamin üretmek için karaciğer tarafından bozulmuş hidroksilasyon
- 1,25-dihidroksivitamin D üretmek için böbrekler tarafından bozulmuş hidroksilasyon (D vitamini bağımlı raşitizm tip 1, kronik böbrek yetmezliği)
- D vitamini metabolitlerine karşı son organ duyarsızlığı (kalıtsal D vitamini dirençli raşitizm [HVDRR D vitamini bağımlı raşitizm tip 2]). Şekil 5’de D vitamini eksikliği neden ve sonuçları verildi.

2.5.2.1. D vitamini eksikliği patogenezi ve risk faktörleri

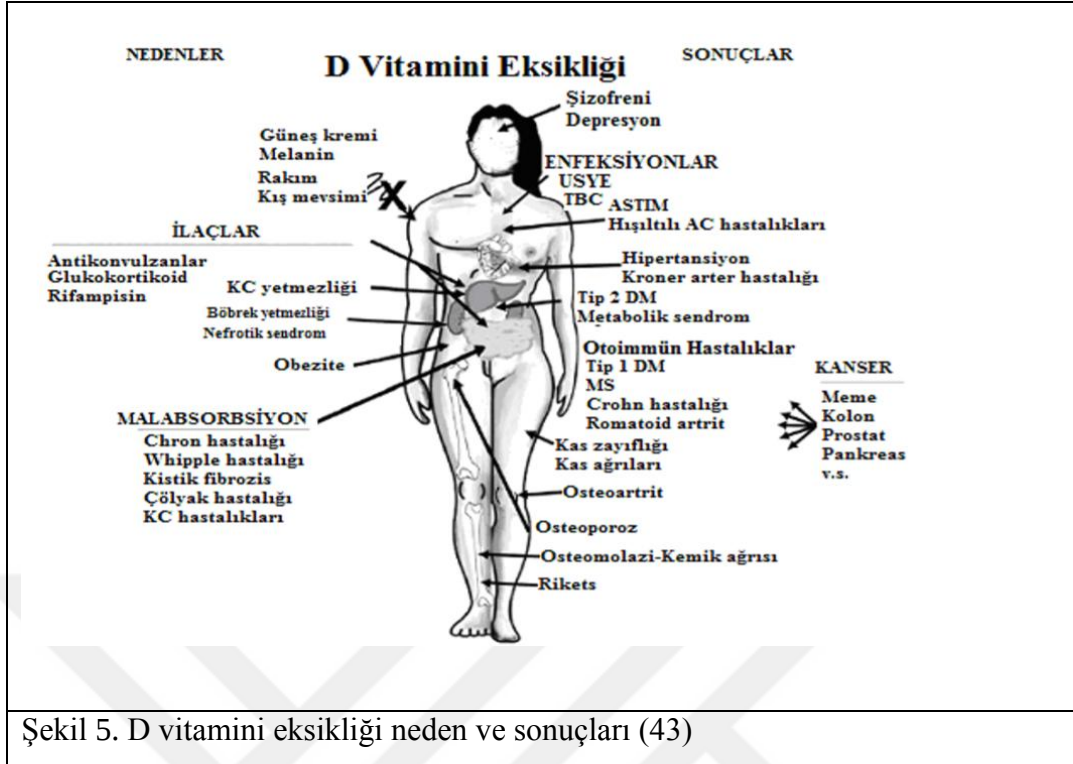
2.5.2.1.1. Perinatal risk faktörleri

- **Anne D vitamini eksikliği**

D vitamini plasenta aracılığıyla fetusa anneden aktarılır ve annede azalmış D vitamini depoları bebekte düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkilidir(133). D vitamini eksikliği özellikle koyu tenli hamile annelerde, kış aylarında özellikle de daha yüksek enlemlerde yaşayanlarda yaygındır(134, 135).

- **Prematürite**

Prematüre bebeklerde D vitamini seviyeleri özellikle düşüktür, çünkü pretermier transplasental geçişte anneden D vitaminini almak için daha az zamana sahiptirler(136). Üçüncü trimester, D vitamini transferi için kritik bir zamandır, çünkü bu, fetal iskelet kalsifiye olduğunda, maternal böbreklerde ve plasentada 25 hidroksi D’nin 1,25-dihidroksivitamin D’ye aktivasyonunu gerektirir. Bu dönemde annede D vitamini eksikliği fetal D vitamini eksikliğine ve ciddi vakalarda fetal raşitizmlere neden olabilir(137).



Şekil 5. D vitamini eksikliği neden ve sonuçları (43)

- **Emzirme**

Anne sütünün D vitamini içeriği, D vitamini yeterli bir annede bile düşüktür. (15 ila 50 İU/l). Güneşe çıkarılmayan veya ek D vitamini verilmeyen sadece emzirilen bebekler 10 ile 40 İU/gün D vitamini almak için günlük ortalama 750 ml anne sütü tüketmeleri gerekmektedir (132, 138, 139). Anne sütünün D vitamini içeriği, koyu tenli annelerde veya maternal D vitamini eksikliğinin diğer nedenlerinin varlığında daha düşüktür (140).

Bir çalışmada anne sütü alan bebeklerin 25(OH)D seviyelerini >20 ng/ml (50 nmol/l) de korumak için, sadece bebek bezi ile haftada en az 30 dakika boyunca güneş ışığına maruz gerektiğini tahmin edilmektedir (133).

Formülle beslenen bebeklerde bebek formüllerinin vitamin D ile güçlendirilmesi nedeniyle D vitamini eksikliği nadir olsa da, annede D vitamini eksikliği varsa doğumda düşük D vitamini depoları nedeniyle rikets görülebilir.

2.5.2.1.2. Doğum sonrası risk faktörleri

- **Cilt pigmentasyonu ve düşük güneşe maruz kalma**

Kutanöz D vitamini sentezi, güneş ışığına, özellikle de ultraviyole B'ye

(UVB) maruz kalmaya bağlıdır ve bu, melaninin doğal bir güneş kremi olarak işlev gördüğü cilt pigmentasyonunun arttığı çocuklarda azalır(137).

Hafif cilt pigmentasyonu olan bireylerde, yeterli kutanöz D vitamini sentezi, ilkbahar, yaz ve sonbaharda 10:00 ile 15:00 saatleri arasında yaklaşık 10 ila 15 dakika güneşe maruz kalma ile (kollara ve bacaklara veya ellere, kollara ve yüze) elde edilebilir (132). Çoğu asyalı kızılderililer benzer D vitamini düzeyleri için 3 kat daha fazla güneşe maruz kalması gerekirken, afrika kökenliler gibi çok koyu deri pigmentasyonu olanlar 6 ila 10 kat daha fazla maruziyet gerekmektedir (141, 142).

Enlemler ve mevsim de kutanöz D vitamini sentezinin önemli belirleyicilerindendir(143, 144). Yüksek enlemlerde kış aylarında, güneş ışığının atmosferi geçtiği eğik açı ve atmosfer boyunca daha uzun yolu nedeniyle UVB'nin daha fazla dağılım ve emilimi vardır. Sonuç olarak, 40° 'lik bir enlemin ötesinde ve kış aylarında, UVB radyasyonu dünya'nın yüzeyine çok az ulaşır. Bu nedenle, D vitamini eksikliği yaz aylarında nispeten nadir olmakla birlikte, kış aylarında daha sıktır(143, 145). güneş kremi kullanımı, yaz aylarında bile düşük D vitamini düzeylerinin neden olabilir (146).

30 güneş koruma faktörlü (Spf) güneş kremi, D vitamini sentetik kapasitesini % 95 kadar azaltabilir (147). UVB maruziyetini etkileyebilecek diğer faktörler rakım ve bulut örtüsüdür. Maruziyet daha yüksek irtifalarda ve bulut örtüsünün daha az olduğu alanlarda daha yüksektir(137). Uzun süre kapalı ortamda kalmak da azaltılmış D vitamini sentezine neden olabilir (148). Bu engelli çocuklar ve sürekli kapalı ortamlarda kalan çocuklarda düşük D vitamini seviyelerine neden olabilir(149)

- **Azalmış oral alımı**

D vitamininin doğal diyet kaynakları arasında yağlı balık (somon, uskumru, sardalye), morina karaciğeri yağı, karaciğer ve organ etleri ve yumurta sarısı vardır. Anne sütünün D vitamini içeriği de düşüktür(150).

- **Obezite**

Obezite ve 25(OH)D seviyeleri arasında ters bir ilişki vardır (151-154), bunun D vitamininin yağda tutulması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

- **İlaçlar**

Bazı antikonvülzanlar, HIV enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılan antiretroviral ilaçlar, 25(OH)D ve 1,25-dihidroksivitamin D'nin katabolizmasını arttırarak D vitamini eksikliğini tetikleyebilir(137).

D vitamini gereksinimleri, glukokortikoid alan hastalarda daha yüksektir, çünkü bağırsak D vitaminine bağlı kalsiyum emilimini inhibe ederler(137).

Ketokonazol ve diğer bazı antifungal ajanlar, 1-hidroksilasyonu bloke ettikleri için D vitamini gereksinimlerini arttırır (155).

- **Malabsorpsiyon ve diğer tıbbi durumlar**

Yağ emilimini bozan koşullar, D vitamini emilimi şilomikron bağımlı olduğu için bağırsaktan yetersiz D vitamini emilimine neden olur. Raşitizm bu nedenle çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ekzokrin pankreas yetmezliği (kistik fibrozda olduğu gibi), kolestaz ve bağırsak rezeksiyonu veya bariatrik cerrahi sonrası çocuklarda ortaya çıkabilir(156).

- **Genetik bozukluklar**

D vitamini eksikliğine neden olan kalıtsal hastalıklar (157):

D vitamini eksikliğinin nadir bir nedeni olan, Cyp2R1'deki mutasyonların neden olduğu 25-hidroksilaz eksikliği, daha önce D vitamini bağımlı raşitizm Tip 1b olarak tanımlanmıştı. Heterozigot mutasyonları olan hastalar, D vitamini eksikliğinin daha az şiddetli klinik ve biyokimyasal özelliklerine ve yüksek dozlarda D vitaminine homozigot mutasyonları olanlara göre daha büyük bir terapötik tepkiye sahiptir. Yüksek D vitamini dozlarına verilen yanıt, homozigot mutasyonları olan hastalarda sadece minimaldir.

1-Alfa-hidroksilaz eksikliği, daha önce CYP27B1'deki mutasyonların neden olduğu D vitamini bağımlı raşitizm tipi 1a olarak bilinir. Bozukluk otozomal resesif kalıtım modeline sahiptir ve hipokalsemi ile erken başlangıçlı klinik ve radyografik raşitizm, normal 25-hidroksivitamin D seviyeleri ve düşük 1,25-dihidroksivitamin D seviyeleri ile karakterizedir(158)

D vitaminine kalıtsal direnç, genellikle D vitamini reseptör genindeki mutasyonların neden olduğu ve daha önce D vitamini bağımlı raşitizm Tip 2 olarak

blinmekteydi. Klinik özellikler hem 25-hidroksivitamin D hem de 1,25-dihidroksivitamin D'nin normal ve yüksek seviyelerine rağmen alopesi ve düşük kalsiyum ve fosfor seviyelerini içerir.

2.5.3. D vitamini eksikliği klinik bulgular

D vitamini eksikliği büyüyen çocuklarda raşitizm ve osteomalaziye neden olur.

2.5.3.1. Biyokimyasal değişiklikler

D vitamini eksikliği sonucunda kalsiyum ve fosforun bağırsak emilimini azalır.

D vitamini eksikliğin farklı aşamalarını karakterize eden biyokimyasal değişiklikler Tablo 7'de özetlenmiştir. Artan D vitamini eksikliği şiddeti ile 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) seviyeleri azalır ve paratiroid hormonu (PTH) ve Alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri artar. 1,25-dihidroksivitamin D seviyeleri başlangıçta artan PTH seviyelerine yanıt olarak artar, ancak 25(OH)D sınırlı mevcudiyeti nedeniyle daha sonra azalabilir(137), PTH'deki artış, kalsiyumu kemikten harekete geçirir, böylece serum kalsiyum seviyeleri normal kalır veya bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına rağmen sadece orta derecede azalır. Azalmış barsak emilimi ve yükselen PTH seviyeleri, fosfor seviyelerinde ilerleyici bir azalmaya neden olur(137).

Düşük fosfor, hipertrofik kondrositlerin apoptozunu önler ve D vitamini eksikliği olan metafizlerde görülen raşitik değişikliklerin birincil nedeni olan büyüyen çocuklarda büyüme plağının bozulmasına neden olur.

2.5.3.2. İskelet değişiklikleri

Sağlıklı bebeklerde ve çocuklarda, büyüme plakları, birkaç adım ve faktör ile düzenli bir şekilde ayrılır. İlk olarak, büyüme plağının dinlenme bölgesindeki kıkırdak hücreleri kondrositlere olgunlaşır ve bu süreç aşamalı olarak epifizden metafiziye kadar ortaya çıkar. Daha sonra, bu kondrositler sütunlar halinde düzenlenir ve hipertrofiye uğrarlar (28). Farklılaşmış hipertrofik kondrositler daha sonra vaskülarize edilir, apoptoz geçirir, mineralize edilir ve sonunda osteoklastlar tarafından mineralize doku, kemik iliği ve kıkırdak içeren süngerimsi kemik maddesi

olan primer spongioza dönüşür (159)

Kemik mineralizasyonu yeterli miktarda kalsiyum ve fosfat gerektirdiğinden, nutrisyonel rikets düşük kalsiyum, D vitamini ve/ veya fosfor alımı ile ilişkili olabilir. Düşük kalsiyum ve / veya D vitamini alımına bağlı nutrisyonel raşitizm en yaygın olanıdır (2, 159-162)

Evre	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25 (OH) ₂ D	Radyografi
Erken	N/ ↓	N/ ↓	↑	↑	↓	N	Osteopeni
Orta	N/ ↓	↓	↑	↑ ↑	↓	↑	Raşitik değişiklikler+1
Geç	↓ ↓	↑ / ↓	↑ ↑	↑ ↑	↓ ↓	↑ / ↓ /N	Raşitik değişiklikler+2

Tablo 7. Rikette Biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler (5)

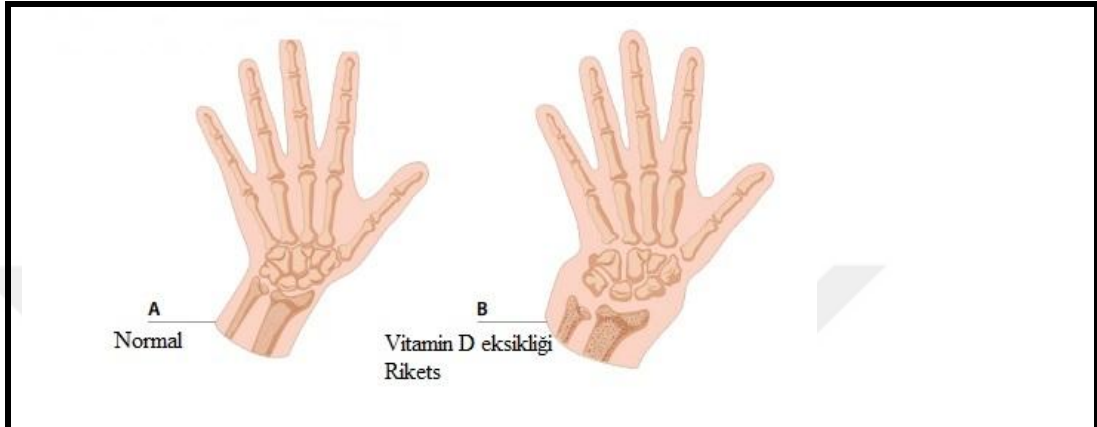
2.5.3.3. Nutrisyonel rikets

D vitamini eksikliği, diyet faktörleri (örn. Özel diyetler [veganizm], laktoz intoleransı veya alerjileri) nedeniyle yetersiz alım ve / veya coğrafi konum, güneşten kaçınma veya sınırlı güneş ışığına maruz kalmadan kaynaklanabilir. Şiddetli eksiklik, çocuklukta raşitizm (açık büyüme plakları) ve yetişkinlerde (kaynaşmış büyüme plakaları) osteomalazi olarak adlandırılan düzensiz kemik oluşumu ile sonuçlanır (5).

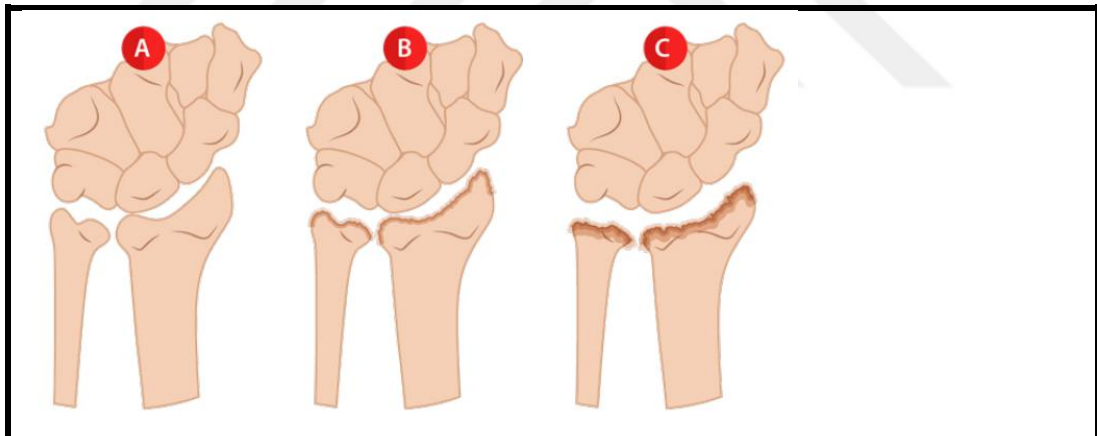
D vitamini eksikliği nedeniyle raşitizmlı çocuklarda kalsiyum emilimi bozulur, çünkü kalsiyumun bağırsak hücreleri boyunca taşınması için gereken proteinlerin sentezinin up regülasyonu ile aktif kalsiyum emilimi için D vitamini gereklidir. Bu, böbreklerde kalsiyum emilimini artıran PTH salgılanmasını uyarır; 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)₂ D; D3 vitamini) sentezini arttırmak için 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesini uyarır; ve üriner fosfor atılımını ve kemikten kalsiyum mobilizasyonunu uyarır (163) Bu olaylar, ilk olarak osteoblastlar ve kondrositler çevresinde lokal olarak meydana gelen ve büyüme plağında hipertrofik kondrositlerin birikmesine yol açan ve yukarıda ayrıntıları verilen olayların artmasına neden olan fosfat eksikliğine neden olur. Bu durum devam ederse, hipokalsemi tekrar belirginleşebilir. Mineralize olmamış osteid doku artar.

Raşitizmin radyolojik özellikleri arasında düşük kemik yoğunluğu; metafiz ve

büyüme plağı arasındaki sınırın kaybı ve geçici kalsifikasyon bölgesinin kaybı; büyüme plağının genişlemesi (kalsifiye edilmemiş kıkırdak ve osteoidin proliferasyonundan); ve metafiz genişlemesi, yayılımı, çukurluğu ve yıpranması sayılabilir(164). Şekil 6 ve 7’de riketste oluşan kemik değişiklikleri verildi.



Şekil 6. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmli bir çocukta bileği değişiklikleri (5)



A: normal;

B: büyüme plağının düzensizliği ve genişlemesi, ancak çukurlaşma yok;

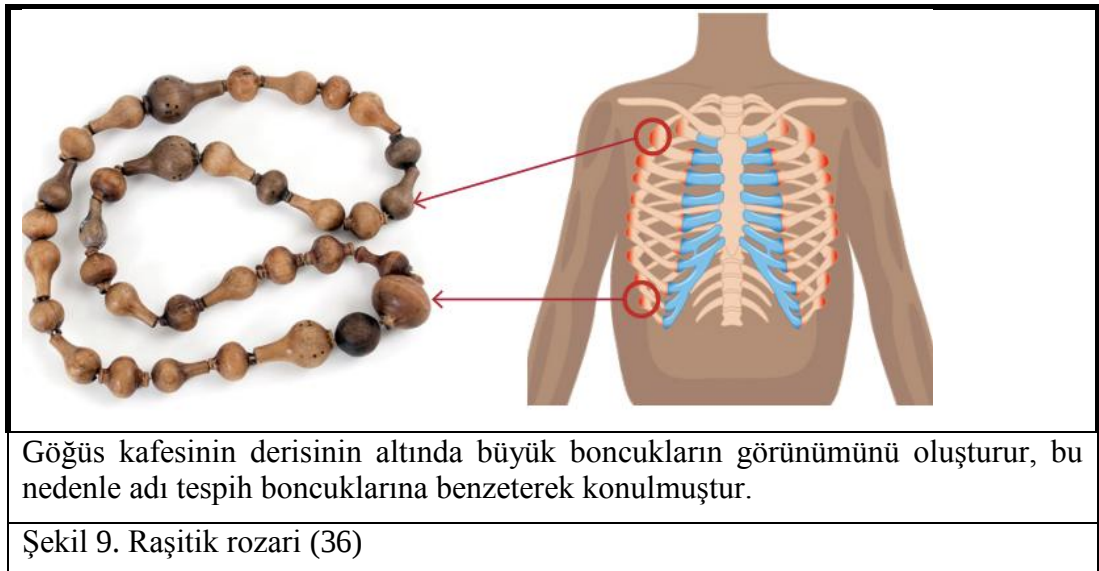
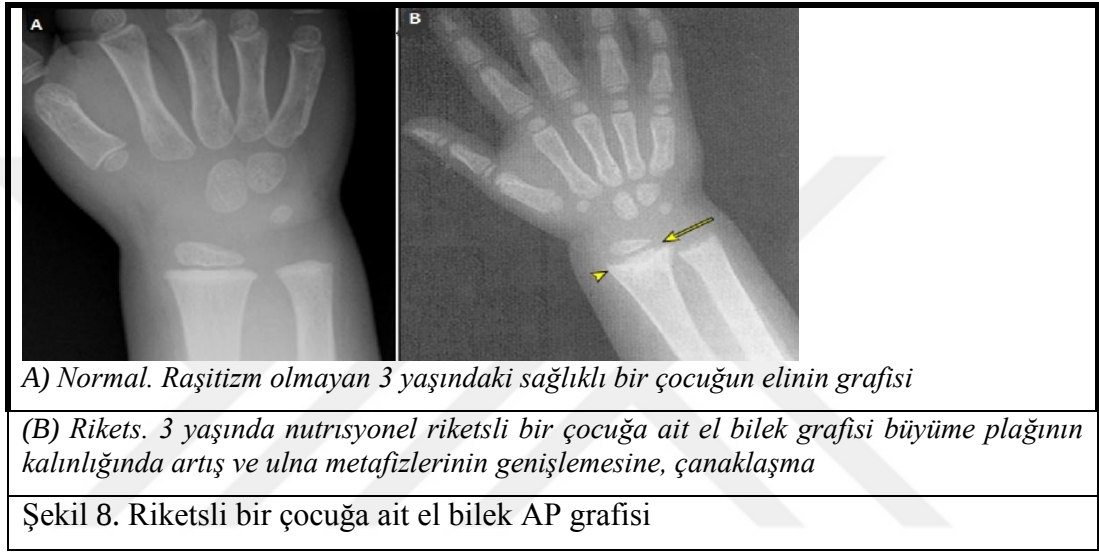
C: çukurlaşma ve yıpranmış kenar boşlukları

Şekil 7. Riketste değişen derecelerde radyografik değişiklikler (36)

Şiddetine bağlı olarak, çocuk asemptomatik olabilir veya değişen derecelerde ağrı ve sinirlilik, motor gelişiminde gecikmeler gösterebilir. Küçük çocuklar, fontanellerin gecikmiş kapanması(161, 165), frontal bossing ve kraniotabes(161), daha büyük çocuklarda bileklerin ve ayak bileklerinin genişlemesi (Şekil 7) ve O/X

bacak (genu valgum veya varum) ile ortaya çıkabilir Diğer raşitizm belirtileri arasında kaburgaların kostokondral eklemlerinin genişlemesi (raşit tespih, bakınız Şekil 8), yumuşak göğüs kafesinin deformitesi ve kemik ağrısı bulunabilir.

Radyolojik bulguların ortaya çıkmasından daha önce büyüme plağında histolojik değişiklikler oluşmaya başlar(161) Bu nedenle, büyüme plağındaki raşitik değişikliklerin tespiti için histolojik değişiklikler radyografilerden daha duyarlı olabilir, ancak bu pratik değildir ve etik endişeleri beraberinde getirir.



2.5.3.4. Osteomalazi

Osteomalazi her yaş grubunda gelişebilir ve yaşlı ergenlerde ve yetişkinlerde

D vitamini eksikliğinin sonucudur(5, 137). Osteomalazi bozulmuş kemik mineralizasyonunu yansıtır. Asemptomatik olabilir veya lokal veya genel kas ve kemik ağrısı olarak ortaya çıkabilir(137).



Epifizlerin etrafında mineralizasyonun azalmasına ve alt ekstremitelerin eğilmesi

Şekil 10. Riketsli bir çocukta O bacak deformitesi

2.5.3.5. Diğer belirtiler

Şiddetli D vitamini eksikliği olan çocuklar, düşük serum fosfor konsantrasyonları kas güçsüzlüğüne ve kas ağrılarına neden olabilir. Çocuklar da ayakta durma veya yürüme güçlüğü görülebilir (137).

Hipokalsemi nöbetlere veya tetaniye yol açabilir. Bu, daha yüksek büyüme hızı (bebeklik ve ergenlik) dönemlerinde daha sık görülür, çünkü bu dönemlerde kalsiyum talepleri karşılanamaz. Aksine, daha yavaş büyüme hızı dönemlerinde, PTH tarafından tetiklenen olayların artmasıyla zaman içinde düzeltilebileceğinden, hipokalsemi belirgin olmayabilir; bununla birlikte, bu gelişim aşamasında kalsiyumun düşük bulunabilirliği, kemik demineralizasyonu ve kemik matrisinin mineralsizleşmesi ile sonuçlanır ve daha düşük kemik kütlesi ve kemik deformitelerine yol açar.

Hipokalsemi ile beraber D vitamini eksikliği klinik olarak hırıltılı solunum,

hipotoni, kas zayıflığı, canlı refleksler ve kardiyomiyopati olarak ortaya çıkabilir. Düşük kalsiyum alımı sonucu oluşan yüksek 1,25 (OH) 2D seviyelerini matriks mineralizasyonunu doğrudan bozabilir ve kondrosit olgunlaşmasını geciktirebilir(161).

2.5.4. Tedavi

Nutrisyonel riketsin önlenmesi ve yönetimi için (The Global Consensus Recommendations On Prevention And Management Of Nutritional Rickets) yaşlara göre farklı dozlar önerilmektedir(2). Doz önerileri Tablo 8 'de verilmiştir.

Obezite, malabsorptif hastalıklar veya D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaçlar daha yüksek replasman dozları (normalin iki ila üç kat daha yüksek) beraberinde yine yüksek profilaksi dozları (günlük 6000 IU kadar) kullanımını gerektirebilir(166).

En az 500 mg / gün oral kalsiyum, diyet alımı veya takviyesi olarak, yaş veya kilo ne olursa olsun tedavide D vitamini ile birlikte rutin olarak kullanılmalıdır(2, 5).

Oral tedavi önerilmektedir çünkü oral tedavi 25(OH)D düzeylerini İM tedaviye göre daha hızlı bir şekilde düzeltir(2). Günlük tedavi için hem vitamin D2 hem de vitamin D3 eşit derecede etkilidir. Ancak tekli büyük dozlar kullanıldığında, vitamin D3, vitamin D2'ye kıyasla daha fazla tercih edilir gibi görünmektedir, çünkü birincisinin daha uzun bir yarı ömrü vardır(2).

2.5.4.1. Dozaj formları

D vitamini D2 vitamini (ergokalsiferol) veya D3 vitamini (kolekalsiferol) olarak uygulanabilir. D3 vitamininin D2 vitamini ile ilgili potensi biraz tartışmalıdır. Tipik olarak, D vitamininin iki formu, özellikle günlük dozlama ile birbirinin yerine kullanılır(2). Bazı çalışmalar, D3 vitamininin D2 vitamininden daha uzun bir yarılanma ömrüne sahip olabileceğini ve daha güçlü olabileceğini ve D vitamininin iki ila üç kat daha fazla depolanmasına neden olabileceğini göstermektedir (167, 168). Bu nedenle, D3 vitamini, tek, büyük bir doz kullanıldığında daha iyi bir seçenek olabilir (2, 169).

2.5.4.2. Stoss tedavisi

"Stoss tedavisi" olarak bilinen yüksek doz D vitamininin kısa süreli

uygulanması etkili bir alternatiftir ve oral tedaviye uyumu iyi olmayan hastalar için iyi bir çözüm olabilir. Stoss tedavisi küçük bebeklerde (<3 ay) kullanılmamalıdır ve hiperkalsemi risklerinden kaçınmak için dikkatli dozlama önemlidir (2)

Bebekler < 3 aylık- 6 ila 12 hafta boyunca 2000 İU/gün, ardından en az 400 İU/gün idame dozu.
3-12 aylık bebekler: 12 hafta boyunca 2000 IU / gün veya 400 IU/ günlük bir idame dozu ile 50.000 IU'luk tek bir doz;
1–12 yaş arası çocuklar: 12 hafta boyunca 3000–6000 IU / gün veya 150.000 IU'luk tek bir doz, ardından 600 IU/ günlük bir idame dozu;
12 yaşından büyük çocuklar: 12 hafta boyunca 6000 IU / gün veya 300.000 IU'luk tek bir doz, ardından 600 IU/günlük bir idame dozu
3-12 aylık bebekler: 6 ila 12 hafta boyunca 2000 İU/gün, ardından 600 ila 1000 İU/gün bakım dozu. Alternatif bir yaklaşım, altı hafta boyunca 50.000 İU/hafta ve ardından idame dozu ile tedavi etmektir (170). *
* Haftalık rejim için toplam D vitamini dozu daha yüksek olmasına rağmen, bu yaklaşımın çeşitli çalışmalarda güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (171).
Tablo 8. Riketsin tedavisi için önerilen D vitamini dozları(2, 5)

2.5.4.3. Beraberinde kalsiyum takviyesi

Yüksek seviyelerde paratiroid hormonu (PTH) veya raşitizm klinik kanıtları olan hastalar için, kalsiyum D vitamini ile birlikte desteklenmelidir. Bunun nedeni, D vitamini replasmanı ve PTH seviyelerinin normalleştirilmesi, kemik rezorpsiyonunu baskılayarak "aç kemik" sendromu olarak da adlandırılan tabloya neden olabilir. Hipokalsemiyi önlemek için, kalsiyum replasmanı, iki veya üç bölünmüş dozda, 30 ila 75 mg/kg/gün elemental kalsiyum dozlarında verilmelidir(132). Konsensüs yaş ve ağırlık ne olursa olsun D vitamini tedavisi ile günlük 500 mg elemental oral kalsiyumun (diyet veya ek) eklenmesini önermektedir(2).

3. Gereç ve yöntem

Bu prospektif çalışma, Nisan 2019- Mart 2020 yılları arasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları yürütüldü. Çocuk hastalıkları polikliniğinde yapılan değerlendirmeler sonrası endikasyon dâhilinde uygun katılımcılar arasından seçildi.

Çalışmamız 3 bölümden oluştu:

1. Çalışmaya dâhil edilecek infantların belirlenmesi
2. Kan örneklerinin toplanması, uygun koşullarda saklanması ve sonrasında Atatürk Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında çalışılması
3. Verilerin değerlendirilmesi.

3.1.Etik kurul onayı

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 04.10.2018 tarih ve 6 nolu toplantısında 06 karar nosu ile onaylanmış karar doğrultusunda yürütüldü. Aynı zamanda Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından 7181 proje numarasıyla desteklenmiştir.

3.2.Çalışmaya dâhil edilecek hastaların belirlenmesi

D vitamini düzeyinin 20 ng/ml altında olması (12 ng/ml'nin altı eksiklik, 12-20 ng/ml yetersizlik) çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendi.

Beslenmelerini etkileyen kronik hastalıklarının olması, öncesinde D vitamini almış olması, Ca ve vitamin D metabolizmasını etkileyecek kronik hastalık varlığı veya kolekalsiferol tedavisine rağmen D vitamini düzeyleri yükselmeyenler (idame tedaviyi düzenli kullanmayanlar) dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Bu kriterlere göre seçilen hastaların sosyodemografik özellikleri; sırasıyla yaş, cinsiyet, boy, kilo ve BMI olacak şekilde kaydedildi.

3.3.Klinik çalışmanın kaydı

Hasta grubunu oluşturacak tüm bireylere (Velilerine) bilgilendirme formu

okutulup, kabul edenler aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alındı (Ek-1). Gönüllülük esasına dayanılarak olurları alındıktan sonra demografik ve klinik bilgileri “Olgu rapor formları”na işlendi (Ek-2).

3.4.Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 25 hidroksi vitamin D (25 (OH) D), parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalenfosfataz (ALP) ve magnezyum (Mg) değerleri için antikoagulan içermeyen biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Bu örnekler Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi merkez Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. Alfa klotho, D vitamin bağlayıcı protein (DVBP), Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF-23) çalışılmak üzere antikoagulan içermeyen sarı kapaklı biyokimya tüplerine kan alındıktan ve pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 3000 rpm’de, on dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı.

3.5.D vitamin replasmanı sonrası hastaların değerlendirilmesi

Çalışma dâhilinde takip edilen hastalara D vitamini replasmanı (3 ay altı hastalara günlük 400 iü vitamin D) verildikten sonra en erken 1 ay sonra hastalar kontrole çağrıldı. Hastaların fizik muayeneleri yapılarak beslenmelerini etkileyecek hastalıklar açısından gözden geçirildi. Hastalardan 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D), Parathormon (PTH), Kalsiyum (Ca), Fosfor (P), Alkalen fosfataz (ALP) ve Magnezyum (Mg) düzeylerinin kontrolü için kan alınarak Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi merkez Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı. İlk örneklerde olduğu gibi sonra çalışılmak üzere sarı kapaklı biyokimya tüplerine kan alındıktan ve pıhtılaşmaları tamamlanması beklendi. 3000 rpm’de, on dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı.

3.6.Biyokimyasal parametreler

Serum 25(OH)D Düzeyi

BeckmanCoulter marka DXI 800 (BeckmanCuolter, Brea, USA) hormon otoanalizörlü kemiliümmünosans yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

12 ng/ml'nin altı eksiklik, 12-20 ng/ml yetersizlik, 20 ng/ml'nin üstü yeterlilik olarak kabul edildi (2).

Serum Parathormon Düzeyi

BeckmanCoulter marka DXI 800 (BeckmanCuolter, Brea, USA) hormon otoanalizörlü kemiliümmünosans yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Serum parathormon normal değeri 12-88 pg/ml olarak kabul edildi.

Serum Alkalen fosfataz, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum Düzeyleri

BeckmanCoulter marka AU5800 (BeckmanCuolter, Brea, USA) otoanalizörün despektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi. Serum alkalenfosfataz sonuçları U/L olarak verildi. 0-1 yaş grubunda Alkalen fosfataz aralığı 145-420 U/L olarak kabul edildi. Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum sonuçları mg/dl olarak verildi. Serum total kalsiyum normal değeri 8.8–10.6 mg/dl, Fosfor normal değeri 4-7 mg/dl, Magnezyum normal değeri 1,9-2,5 mg/dl olarak kabul edildi.

3.7.Saklanan serum örneklerinin çalışılması

Analiz işlemleri için ilk başvuru anında ve kontrol muayene sırasında alınarak eksi 80 derecede saklanan serum örnekleri uygun koşullarda çözölmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

α -Klotho düzeyleri

Serum örneklerinde α -klotho düzeyleri ticari olarak satın alınan SinoGenClon Biotech Co. marka (Kat No: SG-10380, SinoGenClon Biotech Co, HangZhou, China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı 4-100 ng/L idi. Kitlerin intra assayı CV< 8% ve inter assayı CV<10% idi (CV=SD/ortalama x100).

D vitamin bağlayıcı protein (DVBP)

Serum örneklerinde DVBP düzeyleri ticari olarak satın alınan SinoGenClon Biotech Co. marka (Kat No: SG-10154, SinoGenClon Biotech Co, HangZhou,

China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı 20-400 ng/L idi. Kitlerin intra assayı CV< 8% ve inter assayı CV<10% idi (CV=SD/ortalama x100).

FGF 23 düzeyleri

Serum örneklerinde FGF-23 düzeyleri ticari olarak satın alınan SinoGenClon Biotech Co. marka (Kat No: SG-10360, SinoGenClon Biotech Co, HangZhou, China) ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Kitin ölçüm aralığı 8-150 ng/L idi. Kitlerin intra assayı CV< 8% ve inter assayı CV<10% idi (CV=SD/ortalama x100).

3.8.Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v20 programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Kolekalsiferol tedavisi öncesi ve sonrası veriler Paired Samples Test ve Mann- Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi kullanıldı. P=0,05 alınarak % 95 güven aralığı belirlenendi.

Çalışma grubuna ait veriler veri kümemiz 50'nin altında olduğundan Shapiro-wilk test ve beraberinde her veri grubuna ait histogramlar, varyasyon katsayıları, Detrended Normal Q-Q Plot, Skewness ve kurtosis tesleri kullanılarak normalite analizi yapıldı. Değerlendirilme sonucunda Ca, P, Mg, D vitamini, Ca kontrol, P kontrol, Mg kontrol, D vitamini kontrol ve Klotho kontrol verilerinin parametrik dağılım gösterdiği diğer verilerin ise non-parametrik dağılım gösterdiği görüldü.

Verilerin kontrol verileriyle karşılaştırılmasında parametrik veriler Paired-samples T test kullanılarak, non-parametrik veriler ise non-parametrik testlerden Raleted Samples (Wilcoxon Signed Ranks Test) kullanıldı. Kontrol veri gruplarından birinin non-parametrik dağılım gösterdiği görüldüyse o gruba non-parametrik test uygulandı. Tablo 9'da verilere ait yapılan normalite testleri verildi.

Tests of Normality						
	Kolmogorov-Smirnova			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
D VİTAMİN	0,108	11,000	0,200*	0,986	11,000	0,989
YAŞ /AY	0,208	11,000	0,200	0,899	11,000	0,181
CA	0,230	11,000	0,108	0,909	11,000	0,239
P	0,164	11,000	0,200*	0,963	11,000	0,813
MG	0,193	11,000	0,200*	0,944	11,000	0,564
ALP	0,166	11,000	0,200*	0,957	11,000	0,733
PTH	0,289	11,000	0,011	0,816	11,000	0,015
KLOTHO	0,312	11,000	0,004	0,827	11,000	0,022
FGF-23	0,278	11,000	0,017	0,853	11,000	0,046
DVBP	0,307	11,000	0,005	0,806	11,000	0,011
CA KONTROL	0,179	11,000	0,200*	0,932	11,000	0,427
P KONTROL	0,132	11,000	0,200*	0,973	11,000	0,916
MG KONTROL	0,099	11,000	0,200*	0,971	11,000	0,895
ALP KONTROL	0,236	11,000	0,088	0,837	11,000	0,029
D VİTAMİNİ KONTROL	0,194	11,000	0,200*	0,941	11,000	0,532
PTH KONTROL	0,167	11,000	0,200*	0,925	11,000	0,362
KLOTHO KONTROL	0,209	11,000	0,193	0,878	11,000	0,097
FGF-23 KONTROL	0,189	11,000	0,200*	0,867	11,000	0,071
DVBP KONTROL	0,334	11,000	0,001	0,784	11,000	0,006

Tablo 9. Verilere ait Normalite tesleri

4. Bulgular

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 16 hastanın yaş ortalaması $9,65 \pm 6,16$ ay (n:16) olup en küçük hasta 1 aylık ve en büyük hasta 19,37 aylık idi. Boy ortalaması $66,68 \pm 8,76$ cm (54-78 cm) idi. Ağırlık ortalaması $7,92 \pm 2,43$ kg (3,8- 12 kg) idi. Hastalarımızın 14 tanesi erkek (%87,5), 2 tanesi (%12,5) ise kız idi. Vakalara ait antropometrik özellikler Tablo 10'da verilmiştir.

Antropometrik Özellikleri				
	ORT.±SD	Minimum	Maksimum	n
Yaş /ay	8,57 ±6,16	1,00	19,37	16
Boy/ cm	66,68 ±8,76	54	78	16
Ağırlık/ kg	7,92 ±2,43	3,80	12,00	16

Tablo 10. Antropometrik Özellikler

Hastalarımızın 12 tanesi (%75) başvuru esnasında anne sütü almaya devam etmekteydi. 4 tanesi ise başvuru sırasında anne sütü almıyordu. Sosyoekonomik durum değerlendirildiğinde hastalarımızın % 68,8 i (11) düşük, %25 i (4) orta, % 6,3 (1) iyi olarak olarak izlendi. Çalışmamızdaki hastalarımızın % 68,8'i (11) düzenli D vitamini takviyesi almazken %31,3'ü (5) düzenli D vitamini almaktaydı.

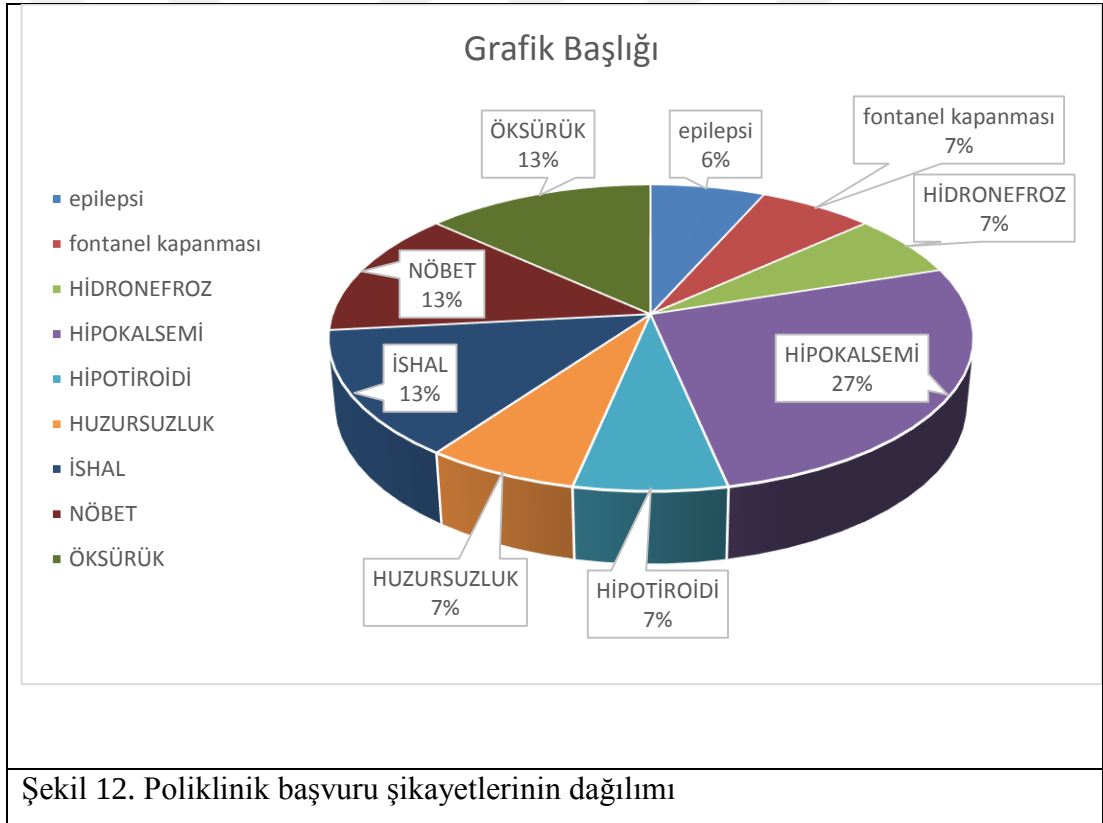
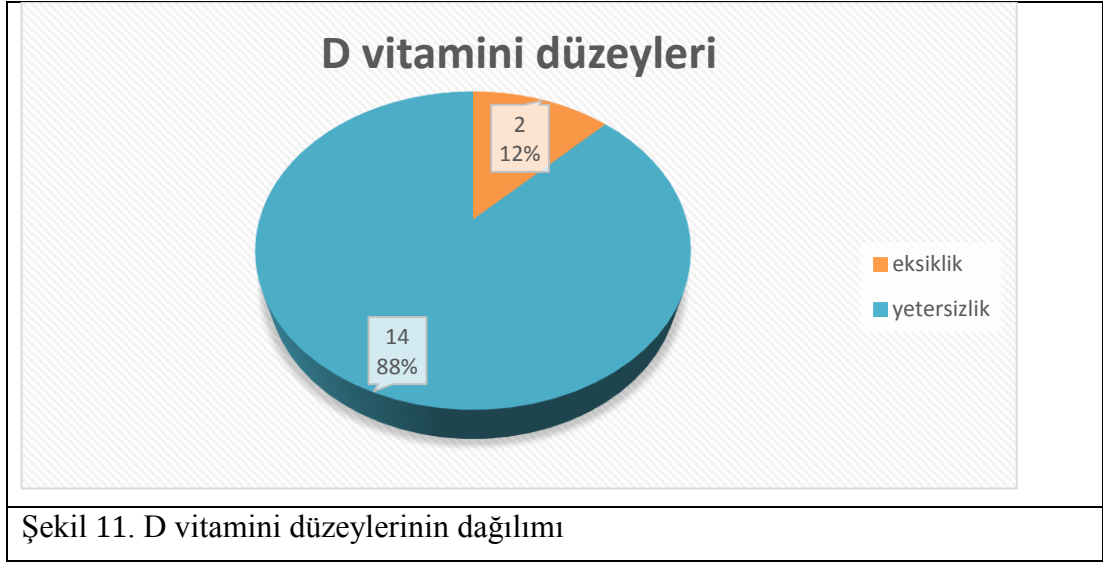
Çalışmamızdaki olguların 14'ü (% 87,5) kırsal bölgede yaşıyorken 2 tanesi (%12,5) şehirde yaşamaktaydı. Olgularımıza ait sosyodemografik verileri Tablo 11 de verilmiştir.

Tedavi öncesi D vitamini düzeyleri incelendiğinde olguların 2 tanesi (%12,5) D vitamini yetersizliği (D vit düzeyi 12-20 ng/ml), 14 tanesi (% 87,5) D vitamini eksikliği (<12 ng/ml) olarak değerlendirildi. Olguların D vitamini düzeyleri ile ilgili dağılım Şekil 11'de gösterilmiştir.

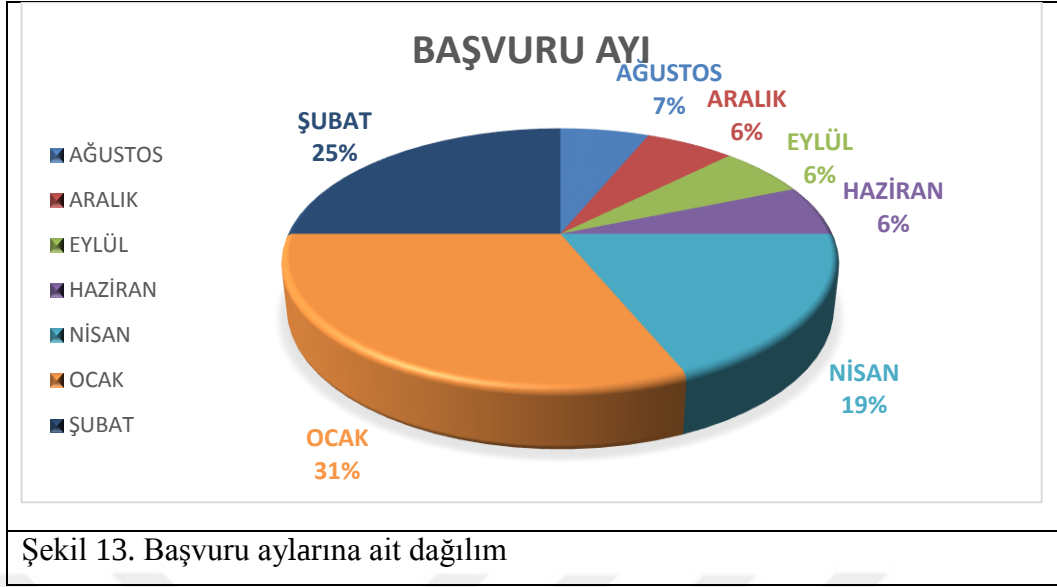
SOSYODEMOGRAFIK ÖZELLİKLER		
	n	% yüzde
CINSİYET		
ERKEK	14	87,5
KIZ	2	12,5
D VITAMINI TAKVİYESİ		
ALİYOR	5	31,3
ALMIYOR	11	68,8
YERLEŞİM		
KIRSAL	14	87,5
ŞEHİR	2	12,5
SOSYOEKONOMİK DÜZEY		
IYI	1	6,3
ORTA	4	25
DÜŞÜK	11	68,8
ANNESÜTÜ ALIMI		
ALİYOR	12	75
ALMIYOR	4	25
D VITAMINI DÜZEYİ		
EKSIKLİK	2	12,5
YETERSİZLİK	14	87,5

Tablo 11. Sosyodemografik özellikler

Olgularımızdan 2 tanesi (%13) öksürük, 2 tanesi (%13) ishal ve 4 tanesi (%27) çeşitli nedenlerle başvurdukları merkezlerde hipokalsemi tespit edilerek yönlendirilen hastalardan oluşmaktaydı. 2 tane (%13) hastamız ise hipokalsemik nöbet geçirme şikâyetiyle polikliniğimize başvurmuştu. Şekil 12’de çalışmaya dahil edilen olguların poliklinik başvuru şikayetlerine ait dağılım verilmiştir.



Çalışmamıza dahil edilen hastalar Nisan 2019- Mart 2020 tarihleri arasında poliklinik başvurusu yapan hastalar arasından seçildi. Hastalardan % 31'i Ocak, %25'i Şubat, %19'u ise Nisan ayında gelmişlerdi. Başvuru aylarına ait dağılım grafiği Şekil 13'te verildi.



		N	ORT ±SD	Ortanca	Min.	Maks.
CA	mg/dl	16	8,39±1,55	9,05	5,10	10,00
P	mg/dl	16	4,82±1,36	5,05	2,70	7,90
Mg	mg/dl	16	2,10±0,25	2,05	1,78	2,68
ALP	u/l	16	637,06±417,80	535,50	228,00	1828,00
D vitamin	ng/ml	16	7,25±3,66	7,40	1,74	15,30
PTH	pg/ml	16	232,16±150,09	183,50	91,00	658,00
Klotho	ng/l	16	810,25±827,72	434,75	58,50	2457,50
FGF-23	ng/l	16	618,16±633,53	308,50	21,50	1883,00
DVBP	ng/l	16	1509,39±1502,16	725,53	244,85	5044,65

Tablo 12. Tedavi öncesi biyokimyasal tetkikler

Vaka grubunda kolekalsiferol tedavisi öncesi Ca değerleri ortalaması 8,39 ±1,55 mg/dl iken kontrol Ca değerleri ortalaması 9,81 ±0,49 mg/dl olarak izlendi. Aradaki fark anlamlı idi (p=0,001). P değerleri ortalaması tedavisi öncesi 4,82±1,36 mg/dl iken tedavisi sonrası ortalama 5,59± 1,07 mg/dl'ye yükseldiği görüldü. Fark

anlamli idi ($p=0,009$). D vitamini değerleri ortalaması tedavi öncesi $7,25 \pm 3,66$ ng/ml iken tedavi sonrası $41,34 \pm 16,28$ ng/ml olarak izlendi. Aradaki fark anlamli idi ($p<0,01$). PTH ortalaması tedavi öncesi $232,16 \pm 150,09$ pg/ml iken tedavi sonrası PTH ortalamasının $40,32 \pm 22,63$ pg/ml'e gerilediği görüldü. Aradaki fark anlamli idi ($p=0,001$). FGF-23 ortalaması tedavi öncesi $637,29 \pm 614,57$ ng/l iken tedavi sonrası $456,08 \pm 397,89$ ng/l olarak izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamliydı ($p=0,023$). ALP değerleri ortalaması tedavi öncesi alınan örneklerde $637,06 \pm 417,80$ u/l iken tedavi sonrası kontrollerde ortalamaların $320,88 \pm 211,60$ u/l'e gerilediği görüldü. Aradaki fark anlamli olarak değerlendirildi ($p<0,01$). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer biyokimyasal parametreler için kolekalsiferol tedavisi öncesi ve sonrası değerler arasında anlamli fark yoktu ($p>0,05$). Tedavi öncesi biyokimyasal değerler Tablo 12'de, tedavi sonrası biyokimyasal değerler ise Tablo 13'te verildi. Tablo 14 ve 15'te tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler için yapılan anlamlilik testleri verildi.

		N	Ort $\pm$ SD	ortanca	Min.	Mak.
CA kontrol	mg/dl	16	$9,81 \pm 0,49$	9,75	8,60	10,60
P kontrol	mg/dl	16	$5,59 \pm 1,07$	5,70	3,90	7,40
Mg kontrol	mg/dl	16	$2,02 \pm 0,23$	2,09	1,41	2,36
ALP kontrol	u/l	16	$320,88 \pm 211,60$	255,50	177,00	1043,00
D kontrol KONT-ROL	ng/ml	16	$41,34 \pm 16,28$	37,65	22,79	83,00
PTH kontrol	pg/ml	16	$40,32 \pm 22,63$	35,35	8,10	89,60
Klotho kontrol	ng/l	16	$664,38 \pm 593,15$	414,00	61,00	1842,00
FGF-23 kontrol	ng/l	16	$456,08 \pm 397,89$	305,60	41,80	1200,50
DVBP kontrol	ng/l	16	$1322,91 \pm 1149,98$	606,65	131,15	3080,50

Tablo 13. Kolekalsiferol tedavisi sonrası alınan biyokimyasal tetkikler

		Ort ±S.D.	N	Sig. (2-tailed) p
CA	mg/dl	8,38±1,54	16	0,001
CA KONTROL		9,80±0,49	16	
P	mg/dl	4,81±1,35	16	0,009
P KONTROL		5,59±1,06	16	
MG	mg/dl	2,09±0,25	16	0,253
MG KONTROL		2,01±0,23	16	
D VİTAMİN	ng/ml	7,24±3,66	16	<0,01
D VİTAMİNİ KONTROL		41,33±16,28	16	
Paried sample test				

Tablo 14. Kolekalsiferol tedavisi öncesi ve sonrası Ca, P, Mg ve D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

		N	Ortalama değişim	Toplam	z	p
PTH – PTH KONTROL	Negatif değişim	16 ^a	8,50	136,00	-3,52	0,00
	Positif değişim	0 ^b	0,00	0,00		
KLOTHO – KLOTHO KONTROL	Negatif değişim	9 ^d	10,39	93,50	-2,02	0,19
	Positif değişim	7 ^e	6,07	42,50		
FGF-23 – FGF-23 KONTROL	Negatif değişim	12 ^g	8,92	107,00	-1,14	0,04
	Positif değişim	4 ^h	7,25	29,00		
DVBP – DVBP KONTROL	Negatif değişim	11 ^j	8,18	90,00	-1,14	0,26
	Positif değişim	5 ^k	9,20	46,00		
ALP – ALP KONTROL	Negatif değişim	16 ^m	8,50	136,00	-3,52	0,00
	Positif değişim	0 ⁿ	0,00	0,00		
Wilcoxon Signed Ranks Test						
A. PTH KONTROL < PTH						
B. PTH KONTROL > PTH						
C. PTH KONTROL = PTH						
D. KLOTHO KONTROL < KLOTHO						
E. KLOTHO KONTROL > KLOTHO						
F. KLOTHO KONTROL = KLOTHO						
G. FGF-23 KONTROL < FGF-23						
H. FGF-23 KONTROL > FGF-23						

İ. FGF-23 KONTROL = FGF-23
J. DVBP KONTROL < DVBP
K. DVBP KONTROL > DVBP
L. DVBP KONTROL = DVBP
M. ALP KONTROL < ALP
N. ALP KONTROL > ALP
O. ALP KONTROL = ALP
Tablo 15. Kolekalsiferol Tedavisi Öncesi Ve Sonrası PTH, Klotho, FGF-23, ALP ve DVBP düzeylerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda tedavi öncesi Ca değerlerine göre Ca <8,5 mg/dl (Ca düşük) ve Ca ≥8,5 mg/dl (Ca Normal) olacak şekilde hastalar 2 gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ALP düzeyleri ortalaması Ca düşük grupta 964,83±513,669 iken Ca normal grupta 440,400± 172,47 olarak izlendi. Aradaki fark anlamlı idi. (p=0,009). Diğer parametreler için Ca düşük ve normal grup arasında istatistiksel fark gözlenmedi (p>0,05). Tablo16 ve 17’de Ca düşük ve Ca yüksek grup verileri karşılaştırıldı.

		Ca düzeyi	N	Ort.	S.D.	p
Ca	mg/dl	Ca düşük	6	6,63	0,97	0,00
		Ca normal	10	9,44	0,44	
P	mg/dl	Ca düşük	6	4,45	1,19	0,42
		Ca normal	10	5,04	1,46	
Mg	mg/dl	Ca düşük	6	1,95	0,24	0,07
		Ca normal	10	2,18	0,22	
D vitamin	ng/ml	Ca düşük	6	5,17	2,89	0,08
		Ca normal	10	8,49	3,62	
Independent Samples Test						

Tablo 16. Tedavi öncesi Ca düzeylerine göre P, Mg ve D vitamini verilerin karşılaştırılması

	Ca düzeyi	N	ORT.	S.D.	P
ALP	Ca düşük	6	964,833	513,669	0,009
	Ca normal	10	440,400	172,472	
PTH	Ca düşük	6	314,067	189,380	0,083
	Ca normal	10	183,010	102,298	
KLOTHO	Ca düşük	6	878,667	871,391	0,828
	Ca normal	10	769,200	845,599	
FGF-23	Ca düşük	6	690,833	652,619	0,745
	Ca normal	10	574,550	653,211	
DVBP	Ca düşük	6	1920,733	1728,180	0,386
	Ca normal	10	1262,585	1386,031	
MANN-WHITNEY U					

Tablo 17. Tedavi öncesi Ca Düzeylerine Göre ALP, PTH, Klotho, FGF-23 Ve DVBP sonuçlarının Karşılaştırılması

		D vitamin takviyesi	N	Ort.	S.D.	p
CA	mg/dl	Alıyor	5	9,16	1,33	0,187
		Almıyor	11	8,04	1,57	
P	mg/dl	Alıyor	5	5,24	1,70	0,421
		Almıyor	11	4,63	1,21	
MG	mg/dl	Alıyor	5	2,17	0,31	0,420
		Almıyor	11	2,06	0,23	
D VİTAMİN	ng/ml	Alıyor	5	8,36	5,35	0,432
		Almıyor	11	6,74	2,79	
Independent Samples Test						

Tablo 18. Tedavi öncesi D vitamin profilaksisi alma durumuna göre Ca, P, Mg ve D vitamini düzeyleri

Olguların tedavi öncesi D vitamini profilaksisi kullanım durumuna göre yapılan incelemede DVBP düzeylerinin D vitamini alan grupta (n:5) ortalaması 2774,44 ± 2009,62 iken, D vitamini almayan diğer 11 hastada ortalama 934,37 ± 778,07 ng/l olarak izlendi. Aradaki bu fark (p=0,036) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bakılan diğer parametreler için D vitamini profilaksisi alan ve almayan grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Tablo 18 ve 19’da D vitamini alma durumuna göre biyokimyasal parametrelerin düzeylerinin karşılaştırılması verildi.

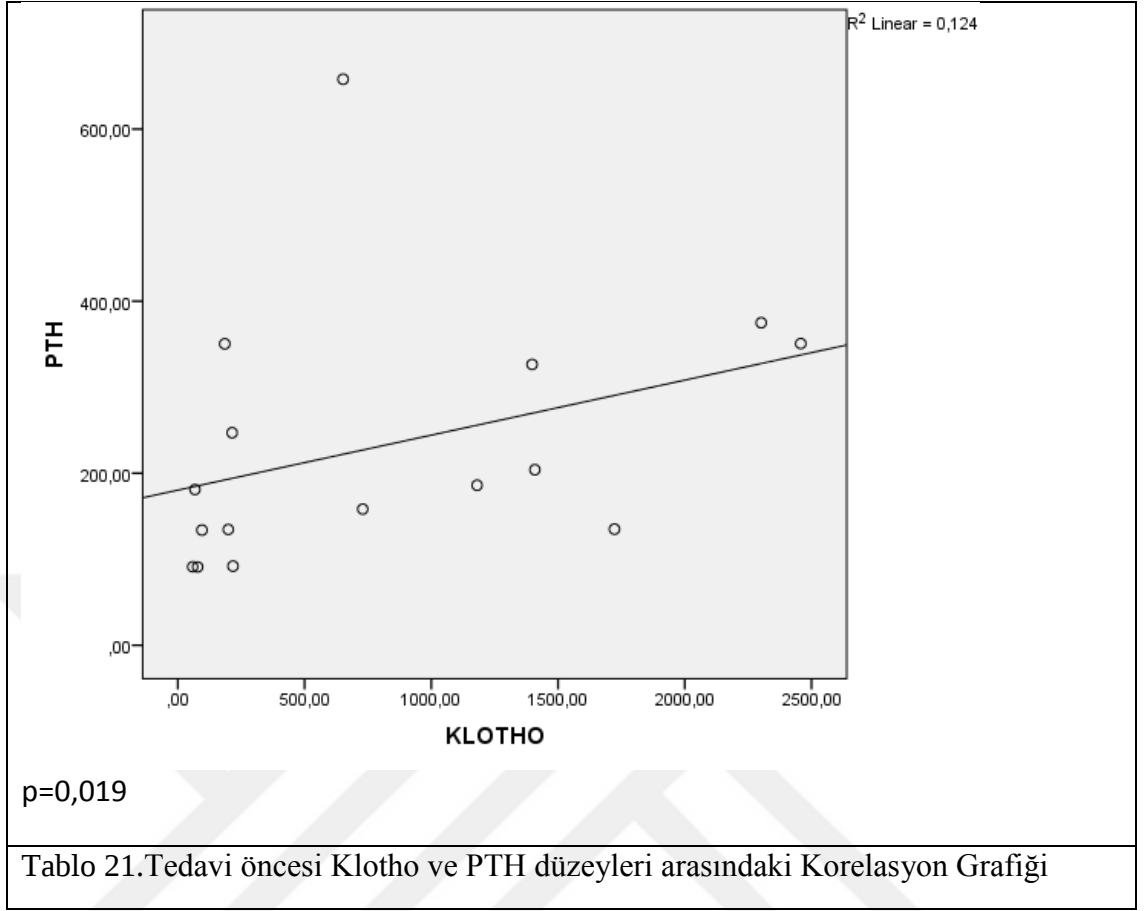
	D VİTAMİNİ KULLANIMI	N	MEAN	STD. DEVIATION	
ALP	Alıyor	5	467,00	149,80	0,462
	Almıyor	11	714,36	481,48	
PTH	Alıyor	5	207,76	121,01	0,777
	Almıyor	11	243,25	165,83	
KLOTHO	Alıyor	5	1198,80	982,42	0,126
	Almıyor	11	633,64	729,27	
FGF-23	Alıyor	5	884,00	668,51	0,126
	Almıyor	11	497,32	609,82	
DVBP	Alıyor	5	2774,44	2009,62	0,036
	Almıyor	11	934,37	778,07	
Mann-Whitney U					

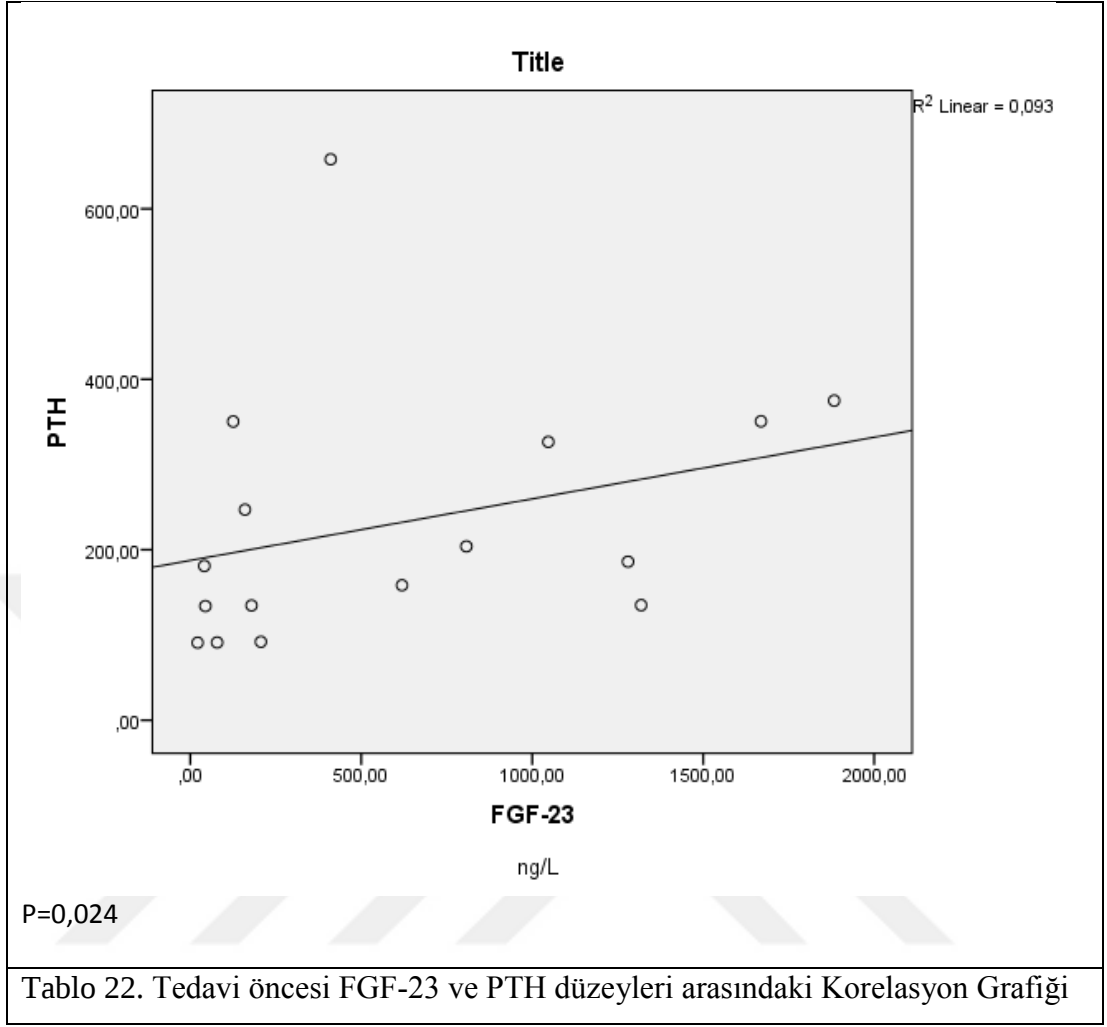
Tablo 19. tedavi öncesi D vitamini alma durumuna göre ALP, PTH, Klotho, FGF-23 ve DVBP düzeylerinin karşılaştırılması

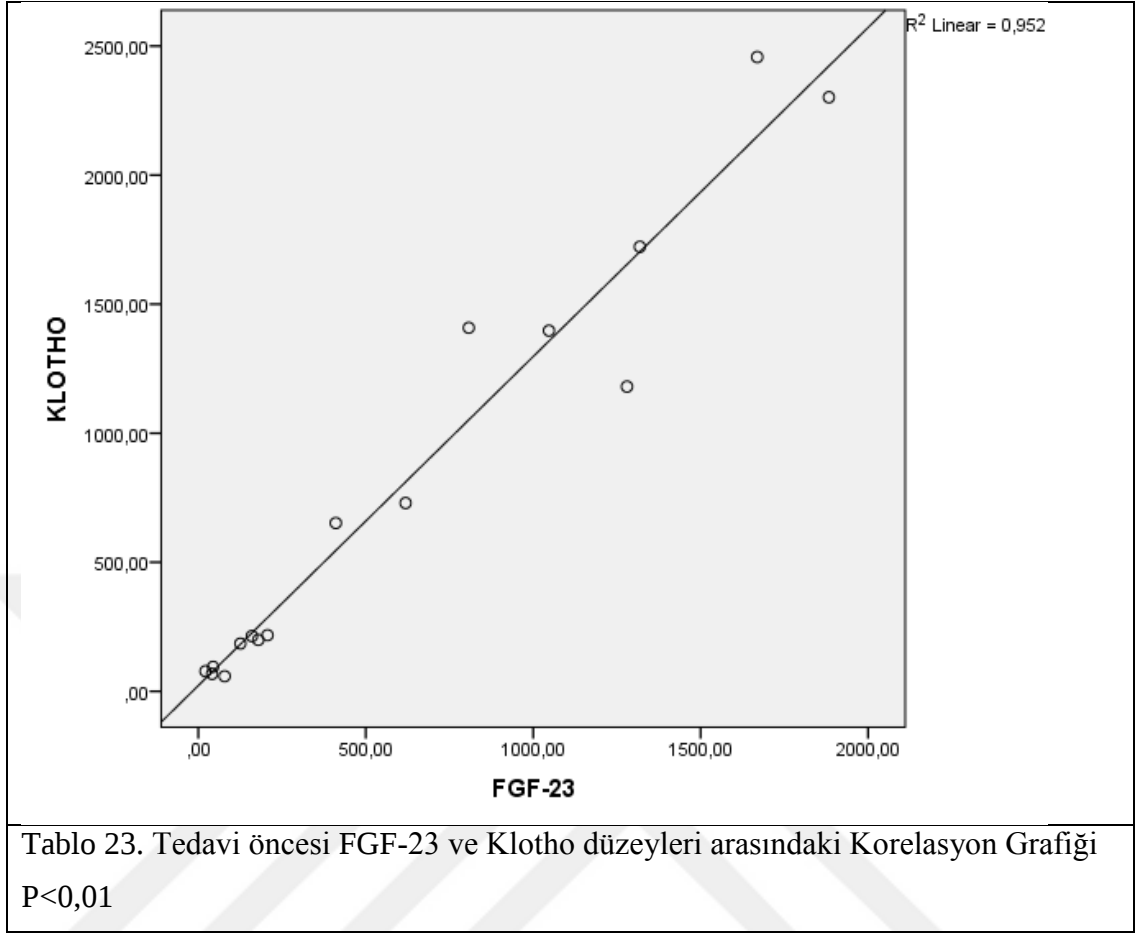
FGF-23, PTH ve Klotho düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde PTH ve klotho düzeyleri arasında pozitif korelasyon izlendi (p=0,019). FGF-23 ve PTH düzeyleri arasında pozitif korelasyon varlığı izlendi (p<0,01). Yine FGF-23 ve Klotho arasında yapılan analizde de pozitif korelasyon varlığı gözlemlendi (p=0,024). Yapılan korelasyon analizine ait veriler Tablo 20 de verildi. Tablo21-23 arasında korelasyon analizlerine ait grafikler verildi.

Korelasyon Analizi						
		PTH	PTH KONTROL.	KLOTHO	KLOTHO KONTROL.	FGF-23
KLOTHO	Korelasyon yönü	0,579*	-,235			
	p	0,019	0,380			
	n	16	16			
KLOTHO KONTROL.	Korelasyon yönü	0,456	-0,182	0,918**		
	p	,076	,499	<0,01		
	n	16	16	16		
FGF-23	Korelasyon yönü	0,559*	-0,194	0,962**	0,885**	
	p	,024	,471	<0,01	<0,01	
	n	16	16	16	16	
FGF-23 KONTROL.	Korelasyon yönü	0,388	0-,321	0,915**	0,938**	0,912**
	p	,137	,226	<0,01	<0,01	<0,01
	n	16	16	16	16	16
Güven aralığı 0.05 level (2-tailed).						
Güven aralığı 0.01 level (2-tailed).						
		pozitif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı				
		negatif yönde korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı				
		istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar				

Tablo 20. FGF23, KLotho ve PTH arasında yapılan korelasyon analizine ait veriler







5. Tartışma

Rikets Latince’de bükülme, eğilme anlamına gelen “Rhachitis” kelimesinden geldiği düşünülmektedir. Çocuklarda izlenen kemik hastalıklarından ilk bahsedenler Efesli Soranus (98-138) ve Bergamalı Galen (130-200) olmasına rağmen D vitamini ile ilişkili klinik ilk olarak 17. Yüzyılda Glisson tarafından tanımlanmıştır (172). Bunun yanında 1918 yılında ise balık yağı kullanımı ile Rikets’in önlenebileceğini Mellanby gösterdi (173). 1822 yılında Polonya’lı bir doktor olan Snadecki, Rikets’li olan çocukların şehir dışına götürülüp orada uzun süre açık havada bırakmalarını önermesi, dolayısı ile Rikets’in önlenmesi ve tedavisinde güneş ışınlarının etkili olduğunu ilk kez göstermiş oldu (174) .

Çok az gıda doğal olarak D vitamini içerir; sıklıkla somon, uskumru ve ringa balığı gibi yağ açısından zengin balıkların yanı sıra karaciğer ve organ etleri ve yumurta sarısında bulunur. Bu doğal diyet kaynaklarından birkaçı tipik olarak çocuklar tarafından sürekli olarak tüketilmemektedir. Anne sütünün D vitamini içeriği de düşüktür. Dolayısıyla sadece anne sütü ile beslenen infantlar ve çocukların sadece beslenme ile yeterince D vitamini alması olası değildir(175). D vitamini depolarının yetersiz olmasından dolayı D vitamini desteği olmaksızın sadece anne sütü ile beslenme, nutrisyonel rikets için en büyük riski oluşturmaktadır.(43) Bizim çalışmamızda da hastalarımızın 12 tanesi (%75) sadece anne sütü ile beslenmekteydi. Hastaların sadece 5 tanesi (%31,3) D vitamini takviyesi almaktaydı.

Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de çocuklarda klinik bulgu vermeyen subklinik D vitamini eksikliği ve/ veya yetersizliği oldukça yaygın bir sorun olduğu görülmektedir (176, 177).

Bizim çalışmamızda vakalarımızın 14 tanesi (%87,5) kırsal bölgede yaşayan kişilerden oluşmaktaydı. 0-2 yaş hasta grubu iklim şartları ve sosyokültürel yaşam tarzı nedeniyle yeterince güneşe çıkarılmadığı için, bu grupta D vitamini eksikliği/ yetersizliği geliştiği düşünüldü.

Rikets üç evrede değerlendirilir. İlk evrede (erken evre veya ilk aşama) osteopeni sıklıdır. Hipokalsemik (genelde geçici) veya normal serum kalsiyum konsantrasyonları vardır. Hipofosfatemi veya normal kan fosfor konsantrasyonları

olabilir. Raşitizmlere karşı çok hassas olan serum ALP düzeylerinde (yaşa özgü referans aralıklarla karşılaştırıldığında) bir artışın yanı sıra PTH konsantrasyonlarında bir artış söz konusudur. İkinci aşamada kollajen matriksin şişmesi, periosteal genişleme ve kemik ağrısı ile birlikte raşitizm başlangıç radyografik belirtilerinin (bacakların eğilme deformiteleri ve bileklerin genişlemesi gibi) görülebilir. Bunun yanısıra PTH'deki artışla uyarılan kemik kalsiyum mobilizasyonuna bağlı hipokalsemi veya normal serum kalsiyum konsantrasyonları olabilir. Belirgin hipofosfatemi, ALP ve PTH'de orta derecede bir artış ve Plazma 25 (OH) D konsantrasyonlarında daha büyük bir azalma söz konusudur. Üçüncü ve son aşamada kemik değişiklikleri daha şiddetli hale gelir. Hipokalsemik hipofosfatemi vardır. ALP ve PTH düzeylerinde ciddi artış ve plazma 25 (OH) D konsantrasyonlarında daha ciddi bir azalma izlenir(5).

Bizim çalışma grubunda tedavi öncesi Ca düzeyleri Literatürle uyumlu olarak $8,39 \pm 1,55$ mg/dl ortalama ile normalin altında idi(178). Takip edilen hastaların 2 tanesi (%13) hipokalsemiye bağlı jeneralize nöbet nedeniyle kliniğimize başvurmuşlardı. Bu da riketsin kemik dışı etkilerinden kaynaklanan bir durum olarak görülmektedir. Hastalarımızda Kolekalsiferol tedavisi sonrası bakılan Ca değerleri ortalaması $9,81 \pm 0,49$ mg/dl yükseldiği görüldü. Öncesine göre anlamlı ($p=0,002$) olan artış izlendi.

Aktif D vitaminin temel görevi intestinal Ca ve P emilimini sağlayarak PTH ile birlikte vücudun Ca/P dengesini sağlamaktır. Vitamin D yokluğunda Ca emilimi %10-15 düzeyinde iken D vitamini etkisiyle %30 civarına çıkar(179). D vitamini böbreklerden Ca ve P geri emilimini artırmasına rağmen, böbrekler asıl olarak PTH 'in hedef dokusudur. Vitamin D in hem osteoblast hemde osteoklastik serinin farklılaşmasında etkisi olduğu bilinmektedir. Organizmanın Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenir. Vucut 25(OH)D düzeyinin normal olduğu durumlarda D vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerine pozitif etki yapar. Bir başka deyişle, bağırsaklardan Ca emilimi yeterli olduğunda 1,25 (OH)2D düzeyide normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan bağırsaklardan Ca ve P emilimi sağlanırken, öbür yanda kemik mineralizasyonu devam etmektedir. Vucut 25(OH)D düzeyi kritik seviyenin altına indiğinde ve/veya bağırsaktan Ca emilimi yetersiz olduğunda (sekonder hiperparatiroidizm), kemiklerden Ca

mobilizasyonu sağlayacak PTH artmasına neden olur(180). Nutrisyonel rikets Ca'un intestinal emilim yerine kemiklerden mobilizasyonu ile sağlandığı süreç sonunda gelişmektedir.

Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi PTH düzeylerinin normal sınırların üstünde olduğu, kolekalsiferol tedavisi sonrası bakılan PTH değerlerinde de anlamlı bir düşüş olduğu izlendi ($p=0,001$)(178).

Riketsin ilk aşamalarında D vitamini Ca'un barsaklardan emilememesi ve kemiklerden mobilize olamaması sonucu hipokalsemi gelişir. Böbreklerden P geri emilimi ve serum P düzeyi normaldir. Artan kemik “turnover” ve kemik mineralizasyonu eksikliği nedeniyle serum ALP aktivitesinin artmasına sebep olur. İlerleyen dönemlerde gelişen seconder hiperparatiroidi böbrekten Ca geri emilimini artırarak ve kemikten Ca salınımını artırarak serum Ca düzeyini normale döndürür. Artmış PTH'nın böbrekler üzerinden etkisiyle serum P değerlerinde de azalma başlar(181, 182).

Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda serum ALP düzeyleri tedavi öncesi $603,47 \pm 425,87$ ile normalin üstündeyken kolekalsiferol tedavisi sonrası $391,94 \pm 221,78$ u/l olarak izlendi (178).

Çalışmamızda hastalarımızın tedavi öncesi P değerleri ortalaması $4,92 \pm 1,33$ mg/dl iken kolekalsiferol tedavisi sonrası $5,56 \pm 1,03$ mg/dl yükseldiği izlendi.

Kapsamlı bir şekilde incelenen kalsiyum homeostazının aksine, fosfat homeostazının düzenlenmesi hakkında nispeten az şey bilinmektedir. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), kemik-paratiroid-böbrek ekseninin daha önce tanınmayan hormonal bir parçasıdır. FGF-23, D vitamini, PTH ve serum fosfor seviyeleri ile modüle edilir. Fosfat fazla olduğunda, FGF-23 kemikten salgılanır ve idrarda fosfat atılımını artırmak ve D vitamini sentezini bastırmak için böbrekte etki ederek negatif fosfat dengesini indükler. FGF23'ün osteositler tarafından sentezi ve salgılanması, $1,25 (OH)_2D$ ve serum fosfor düzeyi ile pozitif olarak düzenlenir. Buna karşılık, FGF-23, $1,25 (OH)_2D$ sentezini inhibe eder ve paratiroid bezlerinden PTH salgılanmasını negatif olarak düzenleyebilir (81).

Primer hiperparatiroidi, McCune-Albright sendromu, Jansen hastalığı gibi bazı hastalıklarda yükselten PTH'nun doğrudan kemikten FGF23 salınımını artırdığı

düşünülmektedir(25). Bizim çalışmamızda da vitamin D eksikliği olan olgularda PTH düzeyi ile FGF-23 arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Vitamin D eksikliğinde gözlenen seconder hiperparatiroidizm FGF-23 düzeylerinin artmasına neden oldu. Dolayısıyla FGF-23 sekresyonunda sadece fosfat değil PTH da görev almaktadır.

2007 yılında Gambiya’da kemik bulguları olan riketsli 46 olguda yapılan bir çalışmada olguların % 74’ünün, yerel çocuklarda görülen FGF-23 aralığının üzerinde, (bazılarında 50 kata kadar) olan bir FGF23 konsantrasyonuna sahip oldukları izlenmiş. Aktif raşitizm hastaları ile diğer hastalar arasında FGF-23 konsantrasyonu açısından anlamlı bir fark izlenmemiş. Plazma P düzeyi, FGF-23 konsantrasyonu ile anlamlı ve ters korelasyon gösterdiği bildirilmiş. 6-12 ay sonra bazı klinik iyileşmeler kaydedildilmesine rağmen, birçok hastada FGF23 yüksek kaldığı bildirilmiş(183). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi P değerleri ile FGF-23 arasında negative bir korelasyon izlendi ($p=0,04$). Tedavi öncesi P değerleri aynı şekilde tedavi sonrası FGF-23 ile de negative korelasyon göstermekteydi($p=0,033$). Tedavi sonrası P değerleri ile FGF-23 ün tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında korelasyon izlenmedi. FGF-23, sodyum-fosfat kotransporter IIa ekspresyonunu inhibe ederek fosfatüriye neden olduğu için FGF-23 ile fosfat arasındaki negative ilişki aslında beklenen bir sonuçtur ve hiperfosfatemi FGF-23’ün artışında rol oynamaktadır. Dolayısıyla FGF-23 fosfat homeostazisinde önemli bir faktördür.

2014’te Sawires ve arkadaşlarının(184) konservatif tedavi uygulanan 40 kronik böbrek hastalığı hastası, düzenli hemodiyalize giren 44 son dönem böbrek yetmezliği hastası (ESRD), 40 böbrek nakli alıcısı ve serum klotho ölçümü için 40 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada tüm hastalarda FGF-23’ün anlamlı olarak arttığı ve α klotho’nun kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı bulunmuş. Çalışılan gruplarda serum Ca ve α klotho arasında anlamlı ters korelasyon olduğu ve gruplarda FGF-23 ve α klotho arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür Bizim çalışmamızda FGF-23 ve klotho düzeyleri tedaviyle azalmasına rağmen bu çalışmada arttığı gösterilmiştir (184). Sonuçlar arasındaki uyumsuzluk böbrek yetmezliği olan olgulardaki fosfat metabolizması farklılığı ile ilişkili olabilir.

FGF23’ün kritik özelliklerinden biri, renal tübüllerde eksprese edilen tek

geçişli bir transmembran proteini olan Klotho'ya, FGF reseptörlerini bağlamak ve aktive etmek için zorunlu bir koreseptör olarak ihtiyaç duymasıdır. Uygun olmayan şekilde yüksek serum FGF-23 seviyeleri sergileyen çeşitli kalıtsal bozukluklar fosfat atılımı ve kemik mineralizasyonunda bozulma ile ilişkilidir. Aksine, FGF-23 veya Klotho'daki kusurlar fosfat retansiyonu ve erken yaşlanma sendromu ile ilişkilidir. (185) Fosfat retansiyonu, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda sıklıkla gözlenir ve epidemiyolojik çalışmalarda güçlü bir ölüm riski olarak tanımlanır (185).

Hemen hemen tüm DVBP karaciğerde üretilir. DVBP düzenlenmesinde östrojen, glukokortikoidler ve enflamatuvar sitokinlerden etkilendiği halde, D vitamini düzeyinden etkilenmez.(186)

D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) / gruba özgü bileşen (Gc), serum D vitamini metabolitleri ile pozitif korelasyon gösterir ve fenotip, serum 25(OH)D konsantrasyonunu etkiler. Protein izoformu, azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMD) ve artmış kırık riski ile ilişkilendirilmiştir. Pekkinen m. ve arkadaşları(187) tarafından yapılan bir çalışmada 7-19 yaş arası 231 Finli çocuk ve ergende GC DVBP genotipleri, serum 25(OH)D statüsü ve KMD'deki rolünü incelenmiş ve sonuçta, ergenlikte DVBP genetik varyasyonunun kemik kütlesi üzerindeki etkisinin olduğu gösterilmiştir. Biyoaktif D vitamini DVBP e bağlı olmayan kısım olarak tarif edilmektedir. Normal bir kişide, 25 (OH) D'nin yaklaşık% 0.03'ü serbesttir; % 85'i DVBP'ye,% 15'i albümine bağlıdır(188). Serbest hormon hipotezi, sadece serbest 25 (OH) D'nin hücrelere girebileceğini varsaymaktadır. Bu hipotez, DVBP üretemeyen dolayısıyla esasen tespit edilemeyen 25 (OH) D seviyelerine sahip olan farelerin, D vitamini eksikliği olan bir diyetle girmedikçe D vitamini eksikliği belirtileri göstermediği gözlemiyle desteklenir (189). Benzer gözlemler yakın zamanda DVBP mutasyonu olan bir ailede tanımlanmıştır (190)

Siyah ve beyaz tenli Amerika'lılarda vitamin D ve VDBP düzeylerini araştıran bir çalışmada siyahi Amerika'lılarda vitamin D düzeyi ile beraber VDBP düzeyleri de düşük saptanmasına rağmen biyoaktif D vitamini beyaz ırk ile benzer düzeyde saptanmıştır(15).

Bizim çalışmamızda riketsli 2 yas altı olgularımız incelenmiş olup

kolekalsiferol tedavisi sonrasında Klotho ve DVBP düzeylerinde tedavi öncesi değerlerine göre daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Yine VDBP ile hem 25 (OH) D vitamini hem de FGF-23 arasında korelasyon bulunmamaktadır. Literatürde FGF-23, Klotho ve DVBP' in özellikle sağlıklı çocuklarda normal serum düzeylerinin ne olduğuna dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca olguların yaşına bağlı değişkenlikte söz konusu olabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda DVBP için genetik varyasyonların olduğu, bundan dolayı standardilize bir normal aralık tespiti zor olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda aynı bireyin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin ölçülmüş olması tedavinin etkinliği değerlendirilirken varyasyonlara bağlı değişkenliği minimize etmiştir. Daha yakın geçmişte çalışılmaya başlanan bu parametreler için testler yoğunlaştıkça standart bir aralığın belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

Gkentzi ve arkadaşları (6) tarafından, sağlıklı çocuklarda FGF23 ve Klotho düzeylerini belirlemek için yapılan çalışmada Ortalama $\pm$ SD yaşı 8.78 ± 3.47 yıl olan 159 sağlıklı çocukta (82 erkek) FGF23 ortalama $\pm$ SD değeri 51.14 ± 12.79 pg/ml iken Klotho için ortanca değerler 1945 pg / ml olarak saptanmıştır. Ne FGF23 ne de Klotho yaşla anlamlı bir ilişki kurulamadığı, pubertal çocuklarda prepubertal çocuklara göre daha yüksek Klotho bulunduğu bildirilmiş. Serum fosfat düzeyinin FGF23 ve Klotho ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir. (184) Bizim çalışmamızda tedavi öncesi Klotho ortalaması $810,25 \pm 827,72$ ng/l, FGF-23 ortalaması $618,16 \pm 633,53$ ng/l ve DVBP ortalaması $1509,39 \pm 1502,16$ ng/l olarak izlendi. Çalışmamızda sağlıklı çocuklar için örnek olarak kontrol grubu oluşturulmamış, kolekalsiferol tedavi sonrası değerlerle karşılaştırma yapılmıştır.

Sonuç olarak, vitamin D eksikliği FGF-23 ve klotho düzeylerinde değişikliğe neden olmaktadır. Riketsli olgularda hem FGF-23 hem de klotho düzeyleri yüksek olup tedavi ile azalmaktadır. VDBP düzeyleri 25 (OH) D vitamini düzeylerinden bağımsızdır. FGF-23 sadece fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde değil aynı zamanda PTH metabolizmasının da düzenlenmesinde önemli roller almaktadır. Bu çalışma preliminer bir çalışma olarak planlanmıştır. Olgu sayılarının artırılması ile daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilecektir.

6. Sonuçlar

1. Kolekalsiferol tedavisi sonrası Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdi ($P=0,01$).
2. Tedavi sonrası P düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış izlendi (0,009).
3. Kolekalsiferol tedavisi sonrasında bakılan D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0,01$).
4. Tedavi sonrası ALP düzeylerinde izlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$).
5. Yine kolekalsiferol tedavisi sonrası PTH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,01$).
6. Yapılan korelasyon analizinde **PTH - Klotho düzeyleri** ($p=0,019$), **PTH - FGF-23 düzeyleri** ($p=0,024$) ve **FGF-23 – Klotho düzeyleri** ($p<0,01$) arasında pozitif korelasyon varlığı izlendi.
7. Vitamin D eksikliği FGF-23 ve klotho düzeylerinde değişikliğe neden olmaktadır. Riketsli olgularda hem FGF-23 hem de klotho düzeyleri yüksek olup tedavi ile azalmaktadır.
8. VDBP düzeyleri 25 (OH) D vitamini düzeylerinden bağımsızdır.
9. FGF-23 sadece fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde değil aynı zamanda PTH metabolizmasının da düzenlenmesinde önemli roller almaktadır

Kaynaklar

1. Richard Bringham F, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Disorders of Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease; Harrison's Principles of Internal Medicine, 2008; 2: 346. McGraw Hill.
2. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394-415.
3. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor 1 and metabolic syndrome at age 45y: a cross-sectional study in the 1958 British birth cohort. *Diabetes*. 2007.
4. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition reviews*. 2008;66(suppl_2):S182-S94.
5. Organization WH. Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. 2019.
6. Gkentzi D, Efthymiadou A, Kritikou D, Chrysis D. Fibroblast growth factor 23 and Klotho serum levels in healthy children. *Bone*. 2014;66:8-14.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-81.
8. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):954-9.
9. Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct*. 2012;30(6):445-56.
10. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Colterone G, Ankers E, et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(7):1609-16.
11. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest*. 1999;103(2):239-51.
12. Bikle DD, Gee E. Free, and not total, 1,25-dihydroxyvitamin D regulates 25-hydroxyvitamin D metabolism by keratinocytes. *Endocrinology*. 1989;124(2):649-54.
13. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(21):1991-2000.
14. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;144:132-7.
15. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med*. 2013;369(21):1991-2000.

16. Bhan I, Powe CE, Berg AH, Ankers E, Wenger JB, Karumanchi SA, et al. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney International*. 2012;82(1):84-9.
17. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(12):4003-8.
18. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *nature*. 1997;390(6655):45-51.
19. Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, Imamura F, Taniguchi A, Sato T, et al. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney international*. 2006;70(12):2141-7.
20. Kuro-o M. *Klotho* as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2006;15(4):437-41.
21. Kuro-o M. Phosphate and *klotho*. *Kidney International*. 2011;79:S20-S3.
22. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(2):F282-91.
23. Benet-Pagès A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Human molecular genetics*. 2005;14(3):385-90.
24. Kolek OI, Hines ER, Jones MD, LeSueur LK, Lipko MA, Kiela PR, et al. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2005;289(6):G1036-G42.
25. Alon US. Clinical practice. Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *Eur J Pediatr*. 2011;170(5):545-54.
26. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014;39(4):322-50.
27. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471-8.
28. Holick M, Krane S. Introduction to bone and mineral metabolism. *HARRISONS PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE*. 2001;2:2192-204.
29. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*. 2008;57(2):298-305.
30. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-96.
31. Cao Y, Jones G, Cicuttini F, Winzenberg T, Wluka A, Sharman J, et al. Vitamin D supplementation in the management of knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13(1):131.

32. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. 1132 p.
33. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 1992;2(1):65-109.
34. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689s-96s.
35. Whiting SJ, Calvo MS, Vatanparast H. Current understanding of vitamin D metabolism, nutritional status, and role in disease prevention. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease: Elsevier*; 2017. p. 937-67.
36. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. Waltham, MA: UpToDate. 2014.
37. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med.* 1992;326(18):1213-5.
38. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2130-5.
39. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):929.e1-9.
40. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):296-307.
41. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science.* 1981;211(4482):590-3.
42. Pathak MA, Jimbow K, Szabo G, Fitzpatrick TB. Sunlight and melanin pigmentation. *Photochemical and photobiological reviews: Springer*; 1976. p. 211-39.
43. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation.* 2006;116(8):2062-72.
44. de la Puente Yagüe M, Collado Yurrita L, Cuadrado Cenxual MA. Role of vitamin d in athletes and their performance: Current concepts and new trends. *Nutrients.* 2020;12(2):579.
45. Kochupillai N. The physiology of vitamin D : current concepts. *Indian J Med Res.* 2008;127(3):256-62.
46. Compston J. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut.* 1986;27(9):1073.
47. Dibble J, Sheridan P, Losowsky M. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *QJM: An International Journal of Medicine.* 1984;53(1):119-34.
48. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(1):11-6.
49. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243-53, table of contents.

50. Jones K, Assar S, Harnpanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A, et al. 25 (OH) D2 half-life is shorter than 25 (OH) D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(9):3373-81.
51. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1993;13(5):360-4.
52. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*. 1999;96(4):507-15.
53. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(24):13895-900.
54. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D3 complex. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(6):510-5.
55. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(2):1199-203.
56. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(12):2465-73.
57. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science*. 1997;277(5333):1827-30.
58. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, et al. Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006;99(3):922-35.
59. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lamas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):316-21.
60. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E, editors. Extrarenal production of calcitriol. *Seminars in nephrology*; 1994.
61. Portale AA, Halloran BP, Morris RC, Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1494-9.
62. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(13):6112-6.
63. Prie D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1717-22.
64. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1305-15.

65. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D₃) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(3):900-2.
66. Holick MF. Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 1996:74-81.
67. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of intestinal calcium absorption. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2012;523(1):73-6.
68. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, et al. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(6):2967-72.
69. Ritter C, Armbrrecht H, Slatopolsky E, Brown A. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney international*. 2006;70(4):654-9.
70. Holick MF. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Vitamin D: Springer*; 2010. p. 3-33.
71. Intakes IoMSCotSEoDR. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride: National Academies Press (US); 1997.
72. Held IR, Freeman S. Binding of calcium by human plasma proteins under simulated physiologic conditions. *Journal of Applied Physiology*. 1964;19(2):292-6.
73. Toffaletti J, Savory J, Gitelman H. Use of gel filtration to examine the distribution of calcium among serum proteins. *Clinical chemistry*. 1977;23(12):2306-10.
74. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ channels in health and disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(1):15-26.
75. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease–mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in chronic kidney disease*. 2007;14(1):3-12.
76. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney international*. 1991;40(6):1177-89.
77. David V, Quarles LD. FGF23/Klotho new regulators of vitamin D metabolism. *Vitamin D: Elsevier*; 2011. p. 747-61.
78. Becker C. Diseases of calcium metabolism and metabolic bone disease. *American College of Physicians Medicine*. 2008:1-18.
79. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2004;286(6):F1005-F11.
80. Canaff L, Hendy GN. Human calcium-sensing receptor gene Vitamin D response elements in promoters P1 and P2 confer transcriptional responsiveness to 1, 25-dihydroxyvitamin D. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(33):30337-50.
81. Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010;61:91-104.
82. Qin L, Raggatt LJ, Partridge NC. Parathyroid hormone: a double-edged sword for bone metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2004;15(2):60-5.

83. Bellido T, Ali A, Gubrij I, Plotkin L, Fu Q, O'Brien C, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology*. 2005;146(11):4577-83.
84. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(4):1991-7.
85. Robling A, Bellido T, Turner C. Mechanical stimulation in vivo reduces osteocyte expression of sclerostin. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2006;6(4):354.
86. Yuan Q, Sato T, Densmore M, Saito H, Schöler C, Erben RG, et al. FGF-23/Klotho signaling is not essential for the phosphaturic and anabolic functions of PTH. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(9):2026-35.
87. Pfister MF, Forgo J, Ziegler U, Biber Jr, Murer H. cAMP-dependent and-independent downregulation of type II Na-Pi cotransporters by PTH. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1999;276(5):F720-F5.
88. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-4.
89. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y-i. Identification of the humanklothogene and its two transcripts encoding membrane and secretedklothoprotein. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;242(3):626-30.
90. Li S-A, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell structure and function*. 2004;29(4):91-9.
91. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(1):27-44.
92. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(12):3820-8.
93. Adams JE. Dialysis bone disease. *Semin Dial*. 2002;15(4):277-89.
94. Sundaram M. Founders lecture 2007. *Skeletal radiology*. 2009;38(9):841-53.
95. Massry SG, Ritz E. The pathogenesis of secondary hyperparathyroidism of renal failure: Is there a controversy? *Archives of internal medicine*. 1978;138(Suppl_5):853-6.
96. NORFRAY J, CALENOFF L, DEL GRECO F, KRUMLOVSKY FA. Renal osteodystrophy in patients on hemodialysis as reflected in the bony pelvis. *American Journal of Roentgenology*. 1975;125(2):352-8.
97. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(4):561-8.
98. Stubbs JR, Liu S, Tang W, Zhou J, Wang Y, Yao X, et al. Role of hyperphosphatemia and 1, 25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(7):2116-24.

99. Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren Os, Tenenhouse HS, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the $\alpha 1$ (I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*. 2004;145(7):3087-94.
100. Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology*. 2004;145(11):5269-79.
101. Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, Hasegawa H, Urakawa I, Oshima T, et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2005;289(5):F1088-F95.
102. Fukumoto S, Yamashita T. Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be phosphatonin. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11(4):385-9.
103. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. α -Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*. 2007;316(5831):1615-8.
104. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, Yu X, Mackenzie DS, Sorenson AH, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(9):2684-91.
105. Nabeshima Y-i. Toward a better understanding of klotho. *Science of aging knowledge environment: SAGE KE*. 2006;2006(8):pe11-pe.
106. Marsell R, Krajisnik T, Göransson H, Ohlsson C, Ljunggren Ö, Larsson TE, et al. Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(3):827-33.
107. Saito H, Maeda A, Ohtomo S-i, Hirata M, Kusano K, Kato S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1α , 25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(4):2543-9.
108. Alhani K. Role of calcitriol in regulating fetal mineral homeostasis and bone development: Memorial University of Newfoundland; 2019.
109. Inoue Y, Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Kusano K, Kawakami E, et al. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism. *Biochemical Journal*. 2005;390(1):325-31.
110. Bai X, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. Early lethality in Hyp mice with targeted deletion of Pth gene. *Endocrinology*. 2007;148(10):4974-83.
111. Ferrari SL, Bonjour J-P, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1519-24.
112. Gupta A, Winer K, Econs M, Marx S, Collins M. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(9):4489-92.
113. Adams JS, Lee G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Annals of internal medicine*. 1997;127(3):203-6.

114. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol.* 2007;195(1):125-31.
115. Samadfam R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L, Bolivar I, Goltzman D. Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology.* 2009;150(11):4835-45.
116. Lanske B, Razzaque MS. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation. *Kidney international.* 2014;86(6):1072-4.
117. HIRSCHFELD J. IMMUNE-ELECTROPHORETIC DEMONSTRATION OF QUALITATIVE DIFFERENCES IN HUMAN SERA AND THEIR RELATION TO THE HAPTOGLOBINS. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica.* 1959;47(2):160-8.
118. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;87(4):1080S-6S.
119. El-Khoury JM, Reineks EZ, Wang S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues. *Clin Biochem.* 2011;44(1):66-76.
120. Constans J, Oksman F, Viau M. Binding of the apo and holo forms of the serum vitamin D-binding protein to human lymphocyte cytoplasm and membrane by indirect immunofluorescence. *Immunology letters.* 1981;3(3):159-62.
121. Rowling MJ, Kemmis CM, Taffany DA, Welsh J. Megalin-mediated endocytosis of vitamin D binding protein correlates with 25-hydroxycholecalciferol actions in human mammary cells. *The Journal of nutrition.* 2006;136(11):2754-9.
122. Zhang J, Habiell DM, Ramadass M, Kew RR. Identification of two distinct cell binding sequences in the vitamin D binding protein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research.* 2010;1803(5):623-9.
123. Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Männistö S, Albanes D. Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer. *PloS one.* 2014;9(7).
124. Wilson RT, Bortner Jr JD, Roff A, Das A, Battaglioli EJ, Richie Jr JP, et al. Genetic and environmental influences on plasma vitamin D binding protein concentrations. *Translational Research.* 2015;165(6):667-76.
125. Speeckaert MM, Taes YE, De Buyzere ML, Christophe AB, Kaufman J-M, Delanghe JR. Investigation of the potential association of vitamin D binding protein with lipoproteins. *Annals of clinical biochemistry.* 2010;47(2):143-50.
126. Tsuprykov O, Chen X, Hoche C-F, Skoblo R, Lianghong Y, Hoche B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018;180:87-104.
127. Aggarwal A, Yadav AK, Ramachandran R, Kumar V, Kumar V, Sachdeva N, et al. Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome. *Nephrology.* 2016;21(6):483-9.
128. Jemielita T, Leonard M, Baker J, Sayed S, Zemel B, Shults J, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with areal and volumetric measures of bone mineral density and

parathyroid hormone: impact of vitamin D-binding protein and its assays. *Osteoporosis International*. 2016;27(2):617-26.

129. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):582S-6S.

130. Thandrayen K, Pettifor JM. The roles of vitamin D and dietary calcium in nutritional rickets. *Bone reports*. 2018;8:81-9.

131. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, del Torso S, Mercier J-C, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European Journal of Pediatrics*. 2017;176(6):829-31.

132. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.

133. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 1985;107(3):372-6.

134. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):273.

135. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):350-3; quiz 468-9.

136. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Netw*. 2001;20(5):7-11.

137. Misra M, Motil KJ, Drezner MK, Hoppin AG. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. *UpToDate*. 2015.

138. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34(3):367-72.

139. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-41.

140. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child*. 1985;139(11):1134-7.

141. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005;135(2):317-22.

142. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc*. 1987;46(5):1876-82.

143. Ziegler EE, Hollis BW, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D deficiency in breastfed infants in Iowa. *Pediatrics*. 2006;118(2):603-10.

144. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(6):971-4.

145. Roth DE, Martz P, Yeo R, Prosser C, Bell M, Jones AB. Are national vitamin D guidelines sufficient to maintain adequate blood levels in children? *Can J Public Health*. 2005;96(6):443-9.

146. Sullivan S, Rosen C, Chen T, Holick M, editors. Seasonal changes in serum 25 (OH) D in adolescent girls in Maine. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH*; 2003: AMER SOC BONE & MINERAL RES 2025 M ST, NW, STE 800, WASHINGTON, DC 20036
147. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1165-8.
148. Tangpricha V, Turner A, Spina C, Decastro S, Chen TC, Holick MF. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1645-9.
149. Del Arco C, Riancho JA, Luzuriaga C, Gonzalez-Macias J, Florez J. Vitamin D status in children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1992;36 (Pt 3):251-7.
150. Leerbeck E, Søndergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *British Journal of nutrition*. 1980;44(1):7-12.
151. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124(3):e371-9.
152. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-3.
153. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health*. 2011;48(5):448-52.
154. Moore CE, Liu Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. *Nutr Res*. 2016;36(1):72-9.
155. Lehmann B, Rudolph T, Pietzsch J, Meurer M. Conversion of vitamin D3 to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in human skin equivalents. *Exp Dermatol*. 2000;9(2):97-103.
156. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):56-63.
157. Thacher TD, Levine MA. CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;173:333-6.
158. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Sharma A, Choi Y, et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3177-82.
159. Mughal MZ. Rickets. *Current osteoporosis reports*. 2011;9(4):291.
160. Lerch C, Meissner T. Interventions for the prevention of nutritional rickets in term born children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(4).
161. Pettifor JM. Screening for nutritional rickets in a community. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016;164:139-44.
162. Paxton GA, Teale GR, Nowson CA, Mason RS, McGrath JJ, Thompson MJ, et al. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand: a position statement. *Medical Journal of Australia*. 2013;198(3):142-3.

163. Fraser D, Kooh S, Scriver C. Hyperparathyroidism as the Cause of Hyperaminoaciduria and Phosphaturia in Human Vitamin D Deficiency. *Pediatric research*. 1967;1(6):425-35.
164. Pettifor J. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* 6th ed Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research. 2006:399-407.
165. Heimbürger D, McLaren D, ME SM, Shike M, Ross A, Caballero B, et al. Clinical manifestations of nutrient deficiencies and toxicities. *Modern nutrition in health and disease*. 2014:757-70.
166. Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8(4):270-2.
167. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5387-91.
168. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E447-52.
169. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-64.
170. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998;351(9105):805-6.
171. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2716-21.
172. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92(1):4-8.
173. Parascandola J, Ihde AJ. Edward Mellanby and the antirachitic factor. *Bulletin of the History of Medicine*. 1977;51(4):507-15.
174. Özkan B, BK Y. Rickets. *Güncel Çocuk Sağlığı*. 2007;5(1):34-41.
175. Miller B, Norman A. Vitamin D. In" *Handbook of Vitamins*,"(LJ Machlin, ed.). Marcel Dekker, Inc., New York; 1984.
176. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*. 2005;135(11):2739S-48S.
177. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):279-82.
178. Özkan B. Nutritional rickets. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(4):137.
179. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(5):842-56.
180. Holick MF, Shils M, Shike M, Ross A, Caballero B, Cousins R. *Modern nutrition in health and disease*. Shils, OJME. 2006:329-45.

181. Chesney R. Bone structure, growth, and hormonal regulation. Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia: WB Saunders. 2002.
182. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N, Coşkun T. vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi. 1990;11(4):345-86.
183. Prentice A, Ceesay M, Nigdikar S, Allen SJ, Pettifor JM. FGF23 is elevated in Gambian children with rickets. Bone. 2008;42(4):788-97.
184. Sawires HK, Essam RM, Morgan MF, Mahmoud RA. Serum klotho: relation to fibroblast growth factor-23 and other regulators of phosphate metabolism in children with chronic kidney disease. Nephron. 2015;129(4):293-9.
185. Kuro-o M. Overview of the FGF23-Klotho axis. Pediatric nephrology. 2010;25(4):583-90.
186. Björkhem-Bergman L, Torefalk E, Ekström L, Bergman P. Vitamin D binding protein is not affected by high-dose vitamin D supplementation: a post hoc analysis of a randomised, placebo-controlled study. BMC research notes. 2018;11(1):1-5.
187. Pekkinen M, Saarnio E, Viljakainen HT, Kokkonen E, Jakobsen J, Cashman K, et al. Vitamin D binding protein genotype is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and PTH concentrations, as well as bone health in children and adolescents in Finland. PLoS one. 2014;9(1):e87292.
188. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. Frontiers in endocrinology. 2019;10:317.
189. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. The Journal of clinical investigation. 1999;103(2):239-51.
190. Henderson CM, Fink SL, Bassyouni H, Argiropoulos B, Brown L, Laha TJ, et al. Vitamin D–Binding Protein Deficiency and Homozygous Deletion of the GC Gene. New England Journal of Medicine. 2019;380(12):1150-7.



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ

Sizi Prof. Dr. Zerrin ORBAK tarafından yürütülen “D vitamini eksikliği olan çocuklarda tedavi ile fgf-23 , a klathro ve d vitamin bağlayıcı protein düzeylerinin nasıl değiştiğinin araştırılması ve d vitamin metabolizmasına ışık tutma” amacı olan araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında seripsiniz. Çalışmayı vanıtlanmanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

1. **Araştırmayla İlgili Bilgiler:** (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)

- Araştırmanın Amacı: D vitamini eksikliği olan çocuklarda tedavi ile hormon düzeylerinin nasıl değiştiğinin araştırılması (fgf-23 , a klathro ve d vitamin bağlayıcı protein) ve d vitamin metabolizmasına ışık tutma
- Araştırmanın İçeriği: tedavi öncesi ve tedaviden 1 ay sonra kan örneği alınarak ilgili değişkenlerin düzeylerinin kontrol edilmesi
- Araştırmanın Nedeni: Tez çalışması
- Araştırmanın Öngörülen Süresi: 1 yıl
- Araştırmanın Yapılacağı Yer: Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

2. **Çalışmaya Katılım Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerine düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Gerekliyse Olur İşlemine Tark Olan Kişinin Adı

Adı-Soyadı:

İmzası:

Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri onam karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.