

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

1-2 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Türkey BABAYEVA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yaşar CESUR

2022

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi
tarafından 20220414 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

1-2 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Türky BABAYEVA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yaşar CESUR

2022

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 20220414 kodlu proje ile desteklenmiştir.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Türkay BABAYEVA

TEŞEKKÜR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan hem teorik hem de pratik uygulama açısından ilerlememi sağlayan, eğitimimde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Erkan ÇAKIR'a, uzmanlık eğitimim boyunca hem tez çalışmamın aşamalarında hem de eğitim sürecimdeki diğer zorluklarda yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Yaşar CESUR'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımın 4 yıllık eğitim süresince sadece eğitim hayatıma büyük katkıları ile değil aile olduğumuzu da derinden hissettiren sayın hocalarım Prof. Dr. Fatma Betül ÇAKIR, Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR, Prof. Dr. Emel TORUN, Prof. Dr. İlker Tolga Özgen, Doç. Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN, Dr. Öğr. Üyesi Selçuk UZUNER, Doç. Dr. Bilge BAYRAKTAR, Doç. Dr. Osman YEŞİLBAŞ, Uzm. Dr. Burcu BURSAL DURAMAZ, Uzm. Dr. Hale MOLLA KAFİ ve teşekkürlerin az kalacağı isimlerini yazamadığım hocalarım, uzman abi ve ablalarım, asistan, hemşire arkadaşlarım ve tüm hastane personeline teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımı anlamlı kılan, motivasyonumuzu ve bilgilerimizi paylaştığımız arkadaşlarım Nigar Bayramova, Lala Nurmammadova, Gökçe Ergün, Üzeyir Jafarov'a teşekkür ederim.

Beni iyi bir insan, iyi bir arkadaş, iyi bir doktor olmam için yetiştiren, tüm zorluklara rağmen her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen Babam Ramazan Babayev, Annem Hatice Babayeva, Ağabeyim Sahavat Babayev, kardeşim Turqay Babayev'e çok teşekkür ederim. Asistanlık hayatım boyunca her zorlukta yanımda olan, en büyük destekçim değerli eşim Ferhat Mammadov ve beni daha iyi bir insan yapan, hayatıma anlam katan kızım Sara Mammadzada'ya teşekkür ederim.

Dr. Türkay Babayeva

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR	9
ÖZET.....	10
ABSTRACT.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	16
2.1 D vitamini.....	16
2.1.1 D vitaminin önemi.....	16
2.1.2 D vitamini tanımı ve tarihçesi.....	16
2.1.3 D vitamini kaynağı ve sentezi.....	16
2.1.4 D vitaminin metabolizması.....	18
2.1.5 D vitaminin etki mekanizması.....	19
2.1.5.1 D vitaminin kemik metabolizmasındaki etkiler.....	20
2.1.5.2 D vitaminin kemik dışı etkileri.....	21
2.1.6 Serum Vitamin D düzeyi ve gereksinimi.....	25
2.1.7 D vitamini eksikliğinin nedenler.....	28
2.1.8 D vitamini eksikliğinin klinik bulguları.....	28
2.2 Kalsiyum.....	29
2.3 Fosfor.....	31
2.4 Alkalen fosfataz.....	34
2.5 Parathormon.....	35
3. MATERYAL ve METOT.....	37
4. BULGULAR.....	39

5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Avrupa verilerine göre benzer yemek tiplerindeki D vitamini düzeyleri.	17
Tablo 2. Serum 25(OH) D düzeyine göre alım durumu.....	27
Tablo 3. Günlük önerilen vitamin D dozları	28
Tablo 4. Dvitamin eksikliğinin nedenleri.....	29
Tablo 5. Yaş gruplarına göre normal serum fosfor değerleri.....	36
Tablo 6. Serum alkalin fosfataz referans aralıkları.....	37
Tablo 7. Çalışmaya alınan çocukların yaş aralıklarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı.....	41
Tablo 8. Çocukların vitamin D düzeylerinin dağılımı.....	42
Tablo 9. Çocukların ALP düzeylerinin dağılımı.....	43
Tablo 10. Çocukların kalsiyum düzeylerinin dağılımı.....	43
Tablo 11. Çocukların fosfor düzeylerinin dağılımı.....	43
Tablo 12. Çocukların parathormon düzeylerinin dağılımı.....	44
Tablo 13. Cinsiyete göre vitamin D, Ca, P, ALP, PTH değerleri.....	44
Tablo 14. 12-18 ay ve 18-24 ay yaş grupları arasında cinsiyet dağılımı, vitamin D, Ca, P, ALP, PTH değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 15. D vitamini düşük ve D vitamini normal-yüksek olan gruplar arasında cinsiyet, yaş dağılımı, Ca, P, ALP ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 16. D vitamini değeri ve yaş ile Ca, P, ALP ve PTH korelasyonu.....	49
Tablo 17. Vitamin D yeterliliğini araştıran çalışmaların özeti.....	52

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Ergokalsiferol (vitamin D3) ve kolekalsiferol (vitamin D2).....15
- Şekil 2.** D vitaminin karaciğer ve böbrekteki enzimatik dönüşümü.....20
- Şekil 3.** D3 vitamin metabolizmasında megalin ve kubilin rolü.....22
- Şekil 4.** Hipokalsemiye bağlı D vitamini ile osteoblast ve osteoklast ilişkisi
.....22
- Şekil 5.** Kalsiyum metabolizmasında rol oynayan organ ve faktörler.....31
- Şekil 6.** Fosfor metabolizmasında rol oynayan organ ve faktörler.....34
- Şekil 7.** Serum fosfor homeostazında vitamin D'nin rolü.....32
- Şekil 8.** Hipokalsemi durumunda PTH ve kalsitriolün etkisi.....38
- Şekil 9.** Çalışmaya alınan vakaların 12-18 ay ve 18-24 ay yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı.....42
- Şekil 10.** D vitaminin düşük, normal, yüksek değerlerine göre vakaların dağılımı
.....42
- Şekil 11.** Parathormon düzeylerinin düşük, normal, yüksek olmasına göre vakaların cinsiyet dağılımı.....45
- Şekil 12.** 12-18 ay ve 18-24 ay grupları arasında D vitamin değerlerinin dağılımı.....47

KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

PTH: Parathormon

VDR: Vitamin D reseptör

UI: Uluslararası birim

FGF-23: “Fibroblast growth factor-23” (Fibroblast büyüme faktörü-23)

EAR: “Estimated average requirement” (Tahmini ortalama gereksinim)

RDA: “Recommended daily allowance” (Önerilen diyetle alım)

AI: “Adequate intake” (Önerilen alım)

WHO: “World health organization” (Dünya Sağlık Örgütü)

RANKL: “Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand”

İOM: “Institute of Medicine” (Amerika Tıp Enstitüsü)

NAM: “National Academy of Medicine” (Ulusal Tıp Akademisi)

DBP: “Vitamin D-binding protein” (D vitamin bağlayıcı protein)

ÖZET

1-2 YAŞ ARASI SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Amaç: D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığındaki önemi bilinmektedir. Bunun yanı sıra eksikliği ve yetersizliğinin yaygın maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dâhil olduğu pek çok kronik hastalıklarla ilişkisi de bildirilmektedir. Ülkemizde çocuklarda serum D vitamin düzeyi saptanması ile ilgili bir çok çalışma bulunmakla birlikte 1-2 yaş grubunu kapsayan spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmanın amacı D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin prevalansının belirlenmesi, 0-1 yaş arası çocuklara sağlanan D vitamini desteğinin 1 yaşdan sonra da devam edip etmeme gerekliliğinin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 1 Mayıs 2022 – 1 Temmuz 2022 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 1-2 yaş arası sağlıklı, bilinen kronik hastalığı olmayan, 97 kız ve 103 erkek toplam 200 çocuk alındı. Çocuklardan rutin tetkikler için alınan kanlardan serum 25 (OH) D, parathormon, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri çalışıldı. D vitamini düzeyi <11 ng/mL eksiklik, 11-20 ng/mL yetmezlik, >20 ng/mL normal olarak tanımlandı.

Bulgular: Çocukların ortalama D vitamin düzeyinin 28.9 ± 13.2 ng/ml olduğu bulundu. En düşük D vitamin değerinin 9.1 ng/ml iken, en yüksek değer ise 145 ng/ml olduğu saptandı. D vitamini eksikliği oranı %1,5, D vitamini yetersizliği oranı %19,5, D vitamini normal olma oranı %71,5, D vitamin düzeyleri yüksek olma oranı ise %2,5 olduğu görülmüştür. Yaş ile kalsiyum ($r=0.265$) ve fosfor ($r=-0.460$) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda 1-2 yaş arasında her 5 çocuktan birinde D vitamini yetersizliği saptanması vitamin D profilaksisinin 1 yaşından sonra da devam edilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Vitamin D eksikliği, 1-2 yaş arası çocuklar, vitamin D profilaksisi



ABSTRACT

DETERMINATION OF VITAMIN D LEVELS IN HEALTHY CHILDREN AGED 1-2 YEARS

Purpose: The importance of vitamin D in calcium homeostasis and bone health is well known. In addition, its deficiency and insufficiency are also reported to be associated with many chronic diseases, including common malignancies, cardiovascular diseases, metabolic diseases, infectious and autoimmune diseases. Although there are many studies on the determination of serum vitamin D levels in children in our country, there is no specific study covering the 1-2 age group. The aim of the study is to determine the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency, and to determine whether the vitamin D supplementation provided to children aged 0-1 should continue after 1 year of age.

Methods: A total of 200 children, 97 girls and 103 boys, aged 1-2 years, healthy, without known chronic diseases, who applied to the Pediatrics Outpatient Clinic of Bezmialem University Medical Faculty Hospital between May 1, 2022 and July 1, 2022 were included in the study. Serum 25 (OH) D, parathormone, alkaline phosphatase, calcium and phosphorus levels were studied from the blood taken from the children for routine examinations. Vitamin D level below 11 ng/mL was defined as deficiency, between 11-20 ng/mL as insufficiency, and above 20 ng/mL as normal.

Results: The mean vitamin D level of the children was found to be 28.9 ± 13.2 ng/ml. The lowest vitamin D value was found to be 9.1 ng/ml, while the highest value was 145 ng/ml. The rate of vitamin D deficiency was 1.5%, the rate of vitamin D insufficiency was 19.5%, the rate of normal vitamin D was 71.5%, and the rate of high vitamin D levels was 2.5%. A significant negative correlation was observed between age and calcium ($r = -0.265$) and phosphorus ($r = -0.460$) levels ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, the detection of vitamin D deficiency in one out of every 5 children between the ages of 1-2 indicates that vitamin D prophylaxis should be continued after 1 year of age.

Key words: Vitamin D deficiency, 1-2 years old children, vitamin D prophylaxis



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vitaminler, vücutta metabolik olayların normal bir şekilde meydana gelmesi, sağlıklı durumun sürdürülmesi için gerekli olan ve besinler içinde küçük miktarlarda alınan organik bileşiklerdir. Dokuda depolanma özellikleri, vücut sıvılarındaki dağılımları, dayanıklılıkları ve çözünürlüklerine göre yağda ve suda eriyen vitaminler olarak iki grupta sınıflandırılır. D vitamini yağda çözünen vitaminlerdendir, deriden sentezlenebilmesi, kemik ve kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri bakımından önem arz etmektedir [1]. En önemli fonksiyonu paratiroid hormon (PTH) ile birlikte kalsiyum (Ca), fosfor (P) düzeylerini normal fizyolojik aralıkta tutmak ve bu şekilde optimum kemik mineralizasyonunu sağlamaktır [2].

D vitamini eksikliğinin çocuklarda başlıca klinik tablosu raşitizm, erişkinlerde ise osteomalazi ve osteoporozdur. D vitamini yetersizliği ise klinik bulgular olmadan laboratuvar olarak D vitamini eksikliği olması olarak tanımlanabilir. D vitamini hipovitaminozu veya subklinik D vitamini eksikliği olarak da adlandırılan bu durumun dünyada ve ülkemizde prevalansının bilinenden daha sık olduğu düşünülmektedir [2, 3].

D vitamini içeren besin sayısının az olması nedeniyle, vitaminin az bir kısmı (%10- 20) gıdalar ile alınır. Önemli miktarı (%80-90) UVB ışınları etkisiyle deride sentezlenir. Sentez için güneş ışınının deriye doğrudan temas etmesi gerekmektedir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde önemlidir. Türkiye'nin bulunduğu enlemde D vitamin sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğu için, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yaz aylarında uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak şekilde karşılaşması durumunda, oral alınan yaklaşık 20.000 IU vitamin D dozuna eşdeğer miktarda vitamin D sentezi gerçekleşir. Cilt rengi açık olan bir insanda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir [4, 5].

Ülkemizde 2005 yılının Mayıs ayından itibaren bebeklerin kemik gelişimini desteklemek amacıyla bir yaş altı çocuklara günde 400 IU ücretsiz D vitamini desteğine başlanılmıştır ve bu destek 1 yaşına kadar devam ettirilmiştir.

Çalışmamızın amacı 1-2 yaş arası sağlıklı çocuklarda D vitamin düzeylerini saptayarak Sağlık Bakanlığının uygulamakta olduğu 1 yaşa kadar uygulanan D vitamin suplementasyon programının 1 yaşından sonra da devam edip edilmeme ihtiyacını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 D vitamini

2.1.1 D vitaminin önemi

Dünyada birçok ülkede D vitamin ile ilgili yapılan çalışmalarda vitamin D optimum seviyelerin altında olduğu görülmüştür. Günümüzde optimal D vitamini alımının çocukluk döneminde optimal kemik kütlelerinin oluşumunda ve dolayısıyla yetişkinlerde osteoporozun önlenmesinde çok önemli rol oynadığı bilinmektedir [6].

D vitamini 1922'de tanımlanmasından bu zamana kadar kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığındaki rolü sebebi ile önemsenmiştir. Ancak son yıllarda, D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin yaygın maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların dâhil olduğu pek çok kronik hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilmiştir [7].

2.1.2 D vitaminin tanımı ve tarihçesi

Doku ve büyüme plaklarında kemik mineralizasyonu bozulması durumu olan raşitizm, bebeklerde ve çocuklarda zayıf kemiklere neden olabilir. "Raşitizm" kelimesi ilk olarak 1634 de kullanılmıştır [7]. Manchester'daki Kraliyet Revirinin raporlarından, morina karaciğeri yağının raşitizmi iyileştirdiği bulundu [7]. 1822'de Sniadecki güneş ışığı ve raşitizm arasındaki ilişkiye dikkat çekti [8]. Birinci Dünya Savaşı'nın sonunda, Viyana'da raşitizm tedavi edilemez bir hastalık iken Harriet Chick İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyine inceleme için liderlik etmiştir [9]. Onlar hem morina karaciğeri yağı hem de güneşe maruz kalmanın raşitizmi iyileştirebileceği sonucuna vardı. McCollum ve ark. 1922'de "Vitamin" terimini kullandı. Kalsiyum birikimini teşvik eden bir 'D' vitamininin olduğu öne sürüldü[10].

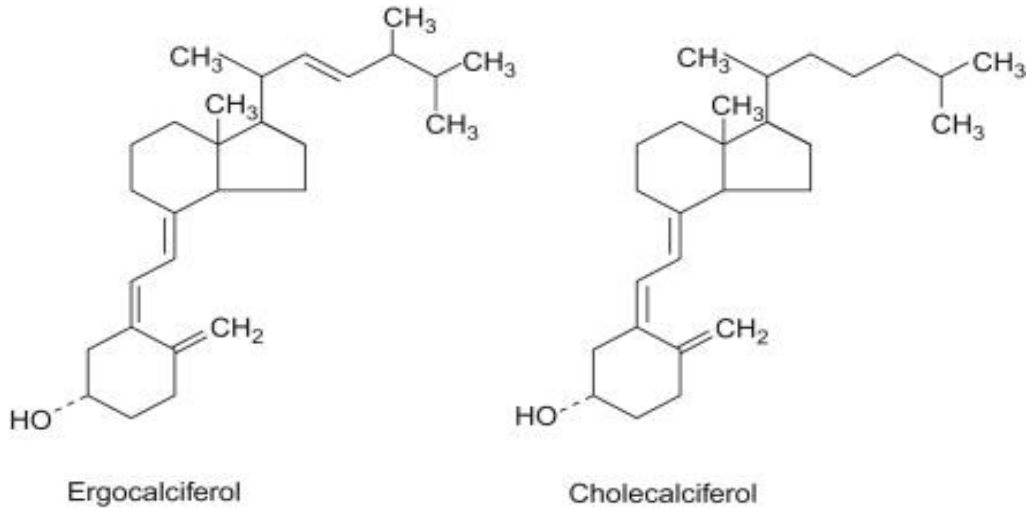
D vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Çok az gıda doğal D vitamini içerir. Bu nedenle, dermal sentez D vitaminin ana doğal kaynağıdır. Diyetten veya dermal sentezden alınan D vitamini biyolojik olarak aktif değildir ve aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir. D vitaminin ve metabolitleri, kalsiyum homeostazı ve

kemik metabolizması ile olan ilişkileri nedeniyle önemli kritik role sahiptir. Şiddetli D vitamin eksikliğine bağlı raşitizm ve osteomalazi ciddi derecede düşük güneşe maruz kalma ve malabsorptif sendromlar dışında artık yaygın değildir. 25(OH)D'in serum düşüklüğü ile seyreden subklinik D vitamin eksikliği ise daha yaygındır [11].

2.1.3 D vitamini kaynağı ve sentezi

D vitamini veya kalsiferol 4 halkalı bir kolesterol omurgasına sahip bir grup yağda çözünen bileşik anlamına gelir. D vitamini prehormon olarak kolekalsiferol (Vitamin D3) ve ergokalsiferol (Vitamin D2) olmak üzere iki kaynaktan üretilmektedir. D vitamini, bu iki vitaminin ortak adı olarak kullanılmaktadır (şekil 1) [12]. İnsanlar için ana kaynak, deride provitamin D3'ten (7-dehidrokolesterol) ultraviyole b ışınlarına maruz kalarak sentezlenen D3 vitaminidir ve az bir miktarı da besinlerden alınır [13, 14]. Bununla birlikte, oral D vitamini takviyesine eşdeğer güneş ışığını elde etmek için gereken günlük maruz kalma süresinin bireysel bazda tahmin edilmesi zordur ve cilt tipine, enlemine, mevsime ve günün saatine göre değişir [15, 16]. Kolların ve yüzün geçici olarak kısa süreli maruz kalmasının günde 200 UI alınmasına eşdeğer olduğu tahmin edilmektedir [17]. Provitamin D3'ün besin kaynaklarından en önemlisi yağlı balık olan hayvansal kaynaklı gıdalardır (**Tablo 1**) [18-20].

25-hidroksivitamin D (25 (OH) D), D vitaminini dolaşımdaki başlıca formudur ve 2-3 haftalık bir yarılanma ömrüne sahiptir [11]. 1,25-dihidroksivitamin D'nin yarı ömrü yaklaşık 4-6 saattir. 1,25-dihidroksivitamin D, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler. Sentezi etkileyen çok fazla faktörün olması da eksiklik ve yetersizliğin yaygın görülmesine neden olmaktadır [21, 22].



Şekil 1. Ergokalsiferol (vitamin D3) ve kolekalsiferol (vitamin D2)

Tablo 1. Avrupa verilerine göre benzer yemek tiplerindeki D vitamini düzeyleri [20].

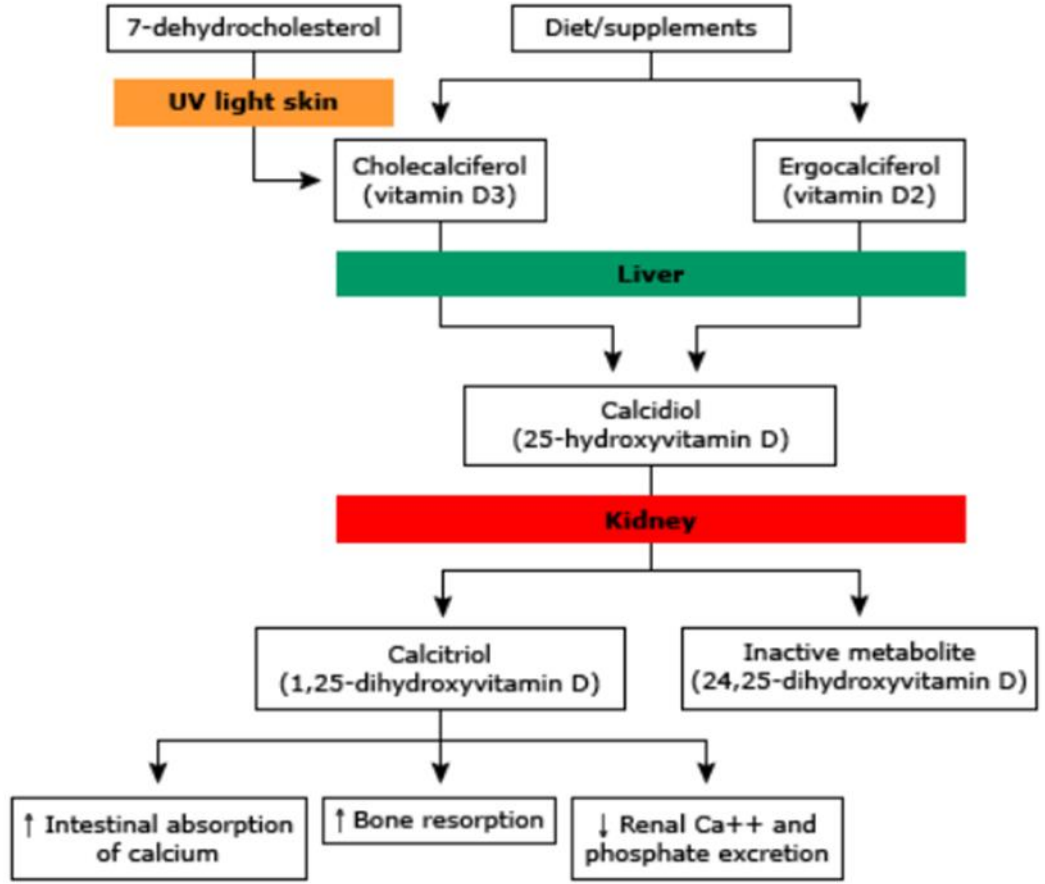
Yemek	Yemek grubu	D vitamini düzeyi total $\mu\text{g}/100\text{g}$
Balık	Uskumru (çiğ, ızgara, füme)	3,5-12,8
	Uskumru (konserve)	3,2-7,4
	Sardalya (konserve)	3,3-10,8
	Somon (füme)	3,7-11,0
	Somon (işlenmiş)	4,7-11,3
	Alabalık (füme)	3,8-7,4
	Alabalık (işlenmiş)	4,36-7,9
Süt ve süt ürünleri	Süt farklı yağ içerikli	0,1-1,2
	Süt ürünleri (yoğurt, pudding, çikolatalı süt, peynir)	0,8-3,2
Yumurta	Yumurta, bütün, çiğ	0,8-3,2
Yağ	Margarin	7,0-8,4
	Tereyağı	0,9-12
Ekmek ve Hamur	Ekmek	0,1
	Makarna ve noodle	0,1-0,2
	Hamur işi	0,25-55
Süt içermeyen	Meyve suyu	0,5
Et	Tavuk	0,1-0,63
	Domuz (çiğ)	0,1-0,63
	Kuzu (çiğ)	0,1-0,4

2.1.4 D vitamininin metabolizması

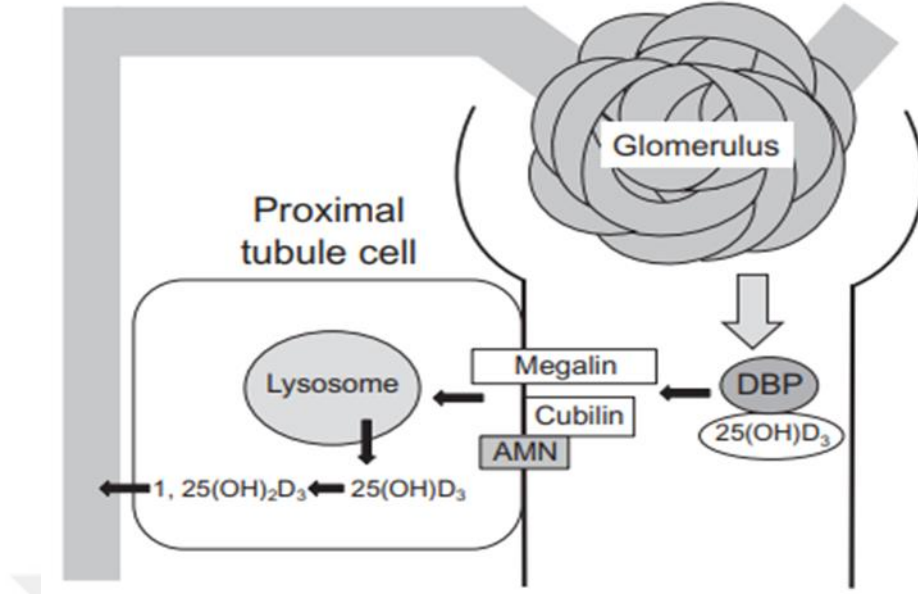
Diyetten veya dermal sentezden elde edilen D vitamini biyolojik olarak aktif değildir ve karaciğer ve böbrekte aktif metabolitlere enzimatik dönüşüm gerektirir [23]. (şekil 2)

Karaciğer - Diyetle alınan D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlı olarak karaciğere gider, şilomikronlar ve lipoproteinler ile devam eden ilişki içinde, burada ve endojen olarak sentezlenen D3 vitamini metabolize edilir [24]. Hepatik enzim 25-hidroksilaz, D vitamini molekülünün 25. pozisyonuna bir hidroksil grubu yerleştirir ve 25-hidroksivitamin D (25[OH]D₃, kalsidiol) oluşumuna neden olur.

Böbrek - Karaciğer tarafından üretilen 25-hidroksivitamin D2 ve D3 dolaşıma girer, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak böbreğe gider. Bu proteinin, D vitamini ve tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlanma yeri vardır. Renal tübülde, 25(OH)D-vitamin D-bağlayıcı protein kompleksinin hücrelere girişi, reseptör aracılı endositoz ile kolaylaştırılır [25]. Bu süreçte birlikte çalışan en az iki protein yer alır: kubilin ve megalin [25, 26]. Renal proksimal tübülde eksprese edilen kubilin ve megalin, hücre dışı ligandların alımını kolaylaştıran çoklu ligandlı reseptörlerdir. Bu proteinlerden herhangi birinin eksikliği, idrarda 25(OH)D atılımının artmasına ve en azından deneysel modellerde, 1,25-dihidroksivitamin D eksikliği ve kemik hastalığına neden olur [25, 27] (şekil 3). Tübüle girince, 25(OH)D bağlayıcı proteinden ayrılır. Renal tübül hücreleri, 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) olmak üzere iki enzim içerir. Bu enzimler sırası ile D vitamininin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'yi veya aktif olmayan bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D'yi üreterek 25(OH)D'yi daha fazla hidroksile edebilir [28, 29]. Her iki enzim de P450 sisteminin üyeleridir [30]. Normal insan böbreğindeki çalışmalar, D vitamini yeterliliği koşulları altında distal nefronun 1-alfa-hidroksilaz ekspresyonunun baskın bölgesi olduğunu göstermektedir [29]. 1-alfa-hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, deri, damar sistemi, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dâhil olmak üzere böbrek dışı bölgelerde de eksprese edilir [31, 32].



Şekil 2. D vitaminin karaciğer ve böbrekteki enzimatik dönüşümü (www.uptodate.com) (Eylül-2022)



Şekil 3. D3 vitamin metabolizmasında megalin ve kubilinin rolü [33]

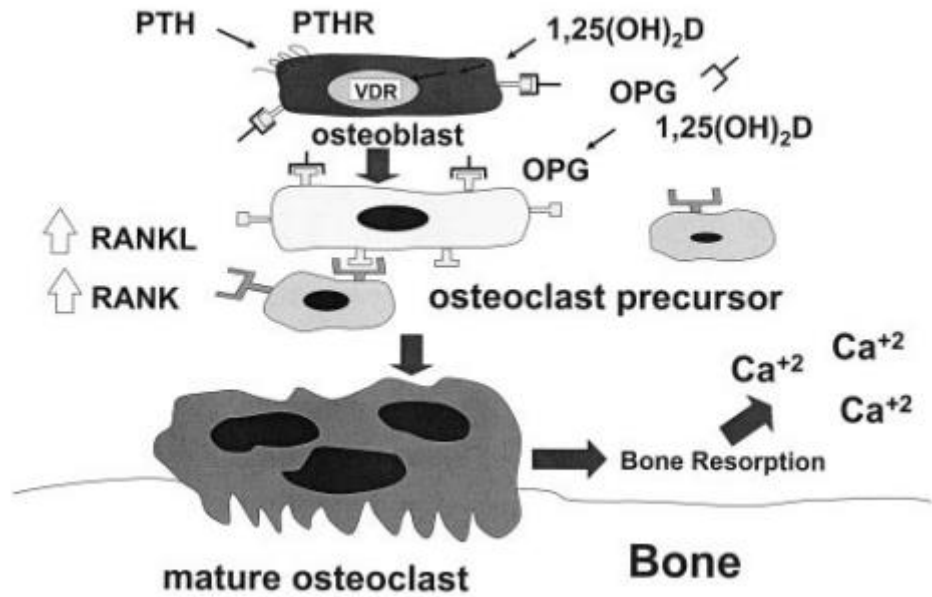
2.1.5 D vitamininin etki mekanizması

2.1.5.1 D Vitamininin kemik metabolizmasındaki etkileri

D vitamini kemik oluşumu, mineralizasyon ve nöromusküler fonksiyonun sürdürülmesine dâhil olur [34-36]. 25 (OH) D eksikliği olduğunda, kalsiyum emilimi sadece kemik kalsiyum gereksinimlerini karşılamak için değil, aynı zamanda çoğu metabolik fonksiyon ve nöromusküler fonksiyonlar için de yetersiz kalır. Dolaşan 1,25(OH)₂D ya doğrudan paratiroid bezi aktivitesini azaltarak ya da dolaylı olarak serum kalsiyumunu artırarak serum parathormon düzeylerini azaltır. 1,25(OH)₂ D osteoblastlardaki VDR ile kısmi etkileşime girerek olgun osteoklastların oluşumuna öncülük eden biyokimyasal sinyallerin salınmasını sağlayarak kemik metabolizmasını düzenler [34, 36].

D vitamini seviyeleri yetersiz olduğunda, kalsiyum ve fosfor homeostazı bozulur. 1,25(OH)₂ D ligandı, VDR' ye yüksek afinite ile bağlanır ve hem kalsiyum hem de fosforun bağırsaklardan emiliminde artışı tetikler. D vitamini öncelikle

bağırsak kalsiyum emiliminin etkinliğini düzenlemekten sorumludur. Düşük D vitamini durumunda, ince bağırsak, besinle alınan kalsiyumun yaklaşık %10 ila %15'ini emebilir. D vitamini seviyeleri yeterli olduğunda, bağırsakta besinle alınan kalsiyumun emilimi iki katından fazla olacak şekilde yaklaşık %30 ila %40'a ulaşır [34, 37, 38]. Beslenme ile Ca yetersiz alındığında, D vitamini osteoblast hücrelerinde bulunan VDR'ye bağlanır ve plazma membran protein reseptör aktivatörü NF- κ B ligandı (RANKL) yapımında artış oluşturur. Preosteoklastlar üzerinde bulunan RANK, RANKL ile birleşir ve bu da preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Matür osteoklastlar, hidroklorik asit ve kollejenaz salgılayarak kemikte depolanan Ca ve P' un dolaşıma salınmasına neden olur (Şekil 4). Diğer yandan, vücut hipokalsemiye, PTH üretimini ve dolaşıma salınımını artırarak yanıt verir. PTH'daki bu artış, böbrekte kalsiyumun tübüler yeniden emilimini artırarak, kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırarak ve 1,25(OH)₂D üretimini artırarak kalsiyum homeostazını geri kazandırır [34, 35]



Şekil 4. Hipokalsemiye bağlı D vitamini ile osteoblast ve osteoklast ilişkisi.

2.1.5.2 D vitamininin kemik dışı etkileri

25-hidroksivitamin düzeyleri <20 ng/mL (50 nmol/L) olduğunda kanser, bulaşıcı, otoimmün ve kardiyovasküler hastalık risklerinin daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda epidemiyolojik veri vardır. Bu riskler daha yüksek 25(OH)D konsantrasyonlarında daha düşüktür. Bununla birlikte, D vitamini takviyelerinin kanser riskini veya prognozunu azaltabileceğine, enfeksiyon veya otoimmün hastalıkların riskini veya şiddetini azaltabileceğine veya kardiyovasküler riskleri veya metabolik hastalıkları azaltabileceğine dair ikna edici randomize çalışma verileri yoktur [39-43].

D vitaminin kanser üzerindeki etkileri

D vitamini, hücre proliferasyonu ve kanser hakkında kapsamlı literatür bulunmaktadır. In vitro çalışmalar, aktif hormonun veya analoglarının hücre proliferasyonunu azaltabildiği ve bu etkiyi oluşturmak için çok sayıda genin aktive veya inaktive edildiğini göstermiştir [44, 45]. Serum 25(OH)D ile ilişkili genetik polimorfizmlerin gözden geçirildiği sekiz Mendel randomizasyon çalışmasının yedisinde, düşük serum 25(OH)D konsantrasyonları ile toplam veya organa özgü kanser insidansı arasında bir ilişki gösterilmedi [39]. Ancak bir çalışmada, genetik olarak düşük 25(OH)D seviyeleri ile yumurtalık kanseri riski arasında bir ilişki bulundu [46]. Bazı çalışmalarda, VDR genindeki polimorfizmlerin kanser riski ile ilişkisi bulunmuştur [39, 47].

Kolon kanseri - Dünya Sağlık Örgütü (WHO) D vitamini eksikliği ile kolon kanseri riski arasında ilişki tespit etti [41]. Bu bulgu, 17 kohorttan (5706 kolorektal kanser vakası ve 7107 kontrol) katılımcı düzeyinde verilerin analizinin sonuçlarıyla desteklenmektedir [48].

Meme kanseri - D vitamini ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen gözlemsel çalışmalarda tutarsız sonuçlar bildirmektedir. Serum 25(OH)D konsantrasyonları ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen ileriye dönük çalışmaların bir meta-analizi, menopoz öncesi kadınlarda değil, post-menopozal kadınlarda anlamlı bir ters ilişki olduğunu göstermiştir [49].

Prostat kanseri - Serum 25(OH)D düzeyleri ile prostat kanseri insidansı arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır [40, 50]. Gözlemsel çalışmalarda, daha yüksek serum 25(OH)D seviyesi daha agresif hastalık riskinin hem artması [51] hem de azalması [52] ile ilişkilendirilmiştir.

D vitamininin immun sistem üzerine etkileri

Düşük D vitamini durumu ile otoimmün hastalıklar veya insanlarda enfeksiyonlar arasındaki nedensel bağlantı belirsizliğini koruyor. D vitamini, bağışıklık sisteminin hemen hemen tüm hücreleri üzerinde önemli etkilere sahiptir. Dendritik hücreler, makrofajlar ve T ve B hücreleri gibi antijen sunan hücreler, VDR-ünü eksprese ederler. Bu nedenle, VDR, endokrin sistemi, aşırı eksiklik veya yüksek 1,25-dihidroksivitamin D'ye maruz kalma ile tehdit edildiğinde, doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık sisteminin çoğu yönünü modüle edebilir. D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D, dendritik hücre olgunlaşmasının bir inhibitörüdür ve kazanılmış bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltarak bir bağışıklık modülatörü olarak işlev görür. Bu nedenle, D vitamini eksikliği, hayvan modellerinde bildirilen otoimmün hastalık riskini teorik olarak artırabilir [53].

D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri

VDR ve CYP27B1, kalpte hem miyositlerde hem de fibroblastlarda eksprese edilir [54]. 1,25(OH)₂D ve analogları, kardiyak hipertrofi belirteçlerini baskılar ve VDR'nin özellikle kalpten silinmesi hipertrofi ile sonuçlanır [55, 56]. İnsanlarda şiddetli D vitamini eksikliği kardiyomiyopati ile ilişkilidir ve bir dizi geniş epidemiyolojik çalışmada, artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin 25OHD seviyelerindeki düşüşlerle ilişkisi bulunmuştur [57, 58]. D vitamininin etkisinde olan kardiyovasküler sistemi ilgilendiren 200 civarı gen olduğu tahmin edilmektedir. D vitamini, kan basıncının yükselmesinde görevli olan reninin üretimini baskılayıcı etkiye sahiptir [59]. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki bu etkisi kardiyak hipertrofi ve kontraktilite artışını önleyerek myokard enfarktüsü ve ani kardiyak ölümden dolayı oluşabilecek mortalitenin azaltılmasını sağlar. Bunun yanı sıra, bugüne kadar, D vitamininin veya analoglarından herhangi birinin KVH'nin önlenmesi/tedavisindeki rolünü test etmek için özel olarak tasarlanmış geniş randomize klinik çalışma yoktur.

D vitamininin antikoagülan aktiviteyi arttırıp, prokoagülan aktiviteyi azalttığı saptanmıştır. VDR bulunmayan farelerde tromboz riskinin arttığı gösterilmiştir. Dissemine intravasküler koagülasyon oluşan farelerde aktif D vitamininin trombozu azalttığı bulunmuştur [44].

D vitamininin deri üzerindeki etkileri

1,25(OH)₂D analogları kalsipotriol ve maxakalsitol'un hiperproliferatif deri hastalığı olan psöriyazis tedavisi için kullanımı, D vitamini ve analogları için iskelet dışında onaylanmış başka bir klinik uygulamayı temsil eder. Psöriyazis, anormal bir immünolojik bileşen tarafından yönlendirilen hiperproliferasyon ve azalmış veya anormal farklılaşma ile seyreden bir hastalıktır. 1,25(OH)₂D'nin ve bunun birkaç analogunun başarılı kullanımı, muhtemelen proliferasyonu inhibe etme, farklılaşmayı uyarma ve bu hastalıkla bağlantılı immün aktiviteyi baskılama yeteneklerinden kaynaklanmaktadır [60]. Keratinositlerinde VDR'den yoksun fareler UVB'ye ve kimyasal olarak indüklenen deri kanserine yatkındır ve 1,25(OH)₂D'nin topikal uygulaması fotokoruyucu gibi görünmektedir [61, 62].

Vitamininin D nöropsikiyatrik etkileri

VDR ve D vitaminini aktif formuna çeviren 1-alfa-hidroksilaz enzimi insan beyinde eksprese edilir [63]. D vitamini, nöronal çoğalma, farklılaşma, göç ve apoptoz üzerindeki etkileri sayesinde beyin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir [64, 65]. Prenatal D vitamini eksikliğinin şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozuklukların riskini artırabileceği öne sürülmüştür [66].

Kan hücreleri de inflamasyon, immun cevap, onkogeneze ve hemostazda mühim rol oynamaktadır. Nötrofil ve lenfositler immun cevapta önemli rol oynar, trombositler ise bazı farklı sitokin ve kemokinlerin salgılanmasında mühim rol oynamaktadırlar [63]. Kan hücrelerinin immun sistemde rolü çok yönlüdür ve birincil tetikleyici sinyaller ve hastalık durumlarının gelişimi ve ilerlemesinde her hücre tipinin spesifik rollerini ayırt etmek genellikle zordur. Birçok çalışmada özellikle trombosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısının immun sistemde ve enflamasyonda rolü araştırılmaktadır [64]. Bu kan hücreleri immun sistemde rolü olduğu gibi inflamasyonda da aktif rol almakta ve bunların oranları arasında ilişki (nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı gibi)

inflamasyon markeri olarak kullanılmaktadır. Bu markerlar SLE, Kanser, Atopik dermatit, Kawasaki gibi hastalıklarda da kullanılmaktadır [65-68].

2.1.6 Serum Vitamin D Düzeyi ve Gereksinimi

Amerika Tıp Enstitüsü (IOM), 2010 yılında, [şimdi Ulusal Tıp Akademisi (NAM) olarak adlandırılıyor] kalsiyum ve D vitamini için diyet alım gereksinimleri hakkında bir rapor yayınladı [67]. Bir ila 18 yaş arası çocuklar ve 70 yaş üstü yetişkinler için D vitamininin tavsiye edilen miktar (RDA) günlük 600 IU'dir (15 mcg). Bu miktar, 71 yaşından sonra günlük 800 IU'dir (20 mcg) [68]. Hamile ve emziren anneler için günde 600 IU (15 mcg) önerilir. Alım, diyetle veya D vitamini takviyesi olarak sağlanabilir. D vitamini alımı, düzenli olarak güneşe maruz kalmayan yaşlı erişkinlerde genellikle düşüktür. Bu nedenle, yaşlı yetişkinlere günlük 600-800 IU D vitamini takviyesi öneriliyor.

0-12 aya kadar olan bebekler için tahmini yeterli alım miktarı günlük 400 IU'dir (10 mcg). Anne sütündeki D vitamini içeriği düşük olduğu için sadece anne sütü ile beslenen bebeklere 400 IU D vitamini takviyesini önerilmektedir [69]. Birçok bebek formül maması en az 400 IU/L D vitamini içerir, bu nedenle formülle beslenen bebeklerin de günde en az 1000 mL formül tüketmedikçe bu hedefe ulaşmak için D vitamini takviyesine ihtiyacı olacaktır. Bir yaş ve üzeri çocuklar için günde en az bir litre D vitamini takviyeli süt tüketimi genellikle önerilen günlük alımın en az üçte ikisini karşılamak için yeterlidir.

D vitamini gereksinimlerine ilişkin tahminler güneşe maruz kalmaya ve yetersizlik durumunu tanımlamakda kullanılan standartlara bağlı olması değişkenlik gösterir. IOM komitesi, D vitamini için diyet referans alımlarını belirlerken minimum güneşe maruz kalmayı varsaymıştır. Güneş ışığına günlük olarak maruz kalmak, birçok insanda raşitizmi önlemek için yeterli miktarda D vitamini sağlar; ancak coğrafi konum, mevsim, güneş kremi losyonu kullanımı ve deri pigmentasyonu bunu etkiler [1]. D vitamini gereksinimleri ayrıca hastalık durumlarına ve eşlik eden ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Örnek olarak, glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi gören hastalar, daha yüksek dozlarda D vitamini ve kalsiyum takviyesine ihtiyaç duyulabilir [70].

Optimal serum 25-hidroksivitamin D - D vitamini yeterliliğinin en iyi laboratuvar göstergesi serum 25(OH) vitamin D konsantrasyonudur [4, 5, 71, 72].

Tablo 2. Serum 25(OH) D düzeyine göre alım durumu ([4, 5]

Vitamin D düzeyi (ng/l), (nmol/)	Vitamin D tanımı
< 10 ng/ml (<25nmol/L)	Vitamin D eksikliği
10-20 ng/ml (25-50 nmol/L)	Vitamin D yetmezliği
>20 ng/ml (50 nmol/l)	Kemik sağlığı için yeterli
30-50 ng/ml arası (75-125 nmol/L)	Kemik dışı etkileri için yeterli
>100 ng/ml (>250 nmol/L)	Artmış vitamin D toksisitesi riski
>150 ng/ml	Vitamin D intoksikasyonu

Tablo 3. Günlük önerilen vitamin D dozları [73-75]

Hedef Kalsidiol (nmol/L)	40	50	50
Yaş grupları	EAR IU (mg)	RDA IU (mg)	AI IU (mg)
0-12 ay	400 (10)		
1-3 yaş	400 (10)	600 (15)	600 (15)
4-6 yaş	400 (10)	600 (15)	600 (15)
7-10 yaş	400 (10)	600 (15)	600 (15)
11-14 yaş	400 (10)	600 (15)	600 (15)
15-17 yaş	400 (10)	600 (15)	600 (15)
18-69 yaş	400 (10)	600 (15)	600 (15)
> 70 yaş	400 (10)	800 (20)	800 (20)
Gebelik	400 (10)	600 (15)	600 (15)
Laktasyon	400 (10)	600 (15)	600 (15)

- EAR:tahmini ortalama gereksinim
- RDA: önerilen diyetle alım
- AI: önerilen alım

2.1.7 D vitamini eksikliğinin nedenleri

D vitamini eksikliğinin birçok nedeni vardır. Bunlar arasında alım veya absorpsiyonun azalması, güneşe maruz kalmanın azalması, hepatik katabolizmanın artması, endojen sentezin azalması (karaciğerde azalmış 25-hidroksilasyon veya böbrekte 1-hidroksilasyon yoluyla) veya D vitaminine karşı son organ direnci bulunur (**Tablo 4**).

Tablo 4. D vitamini eksikliğinin nedenleri

<i>Yetersiz alım veya emilim</i>
Besinlerle yetersiz alım Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemlerde yaşam, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı) Yağ malabsorpsiyonu Gastrektomi İnce bağırsak hastalıkları (Çölyak hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalığı) Pankreas yetersizliği
<i>Defektif 25-hidroksilasyon</i>
Kronik karaciğer hastalıkları (siroz)
<i>Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı</i>
Antikonvulzan (fenitoin, fenobarbital) kullanımı Antifungal ilaçlar (ketokonazol) Antitüberküloz ilaç (rifampisin, izoniazid) kullanımı Anti-retroviral ilaçlar Glukokortikoidler
<i>Vitamin D bağlayıcı protein kaybı</i>
Nefrotik sendrom
<i>Defektif 1-alfa 25-hidroksilasyon</i>
Hipoparatiroidi Renal yetmezlik 1-alfa hidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı raşitizm tip 1)
<i>Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)</i>
Hereditör vitamin D-bağımlı raşitizm ((vitamin D-bağımlı raşitizm tip 2)

2.1.8 D Vitamini eksikliğinin klinik bulguları

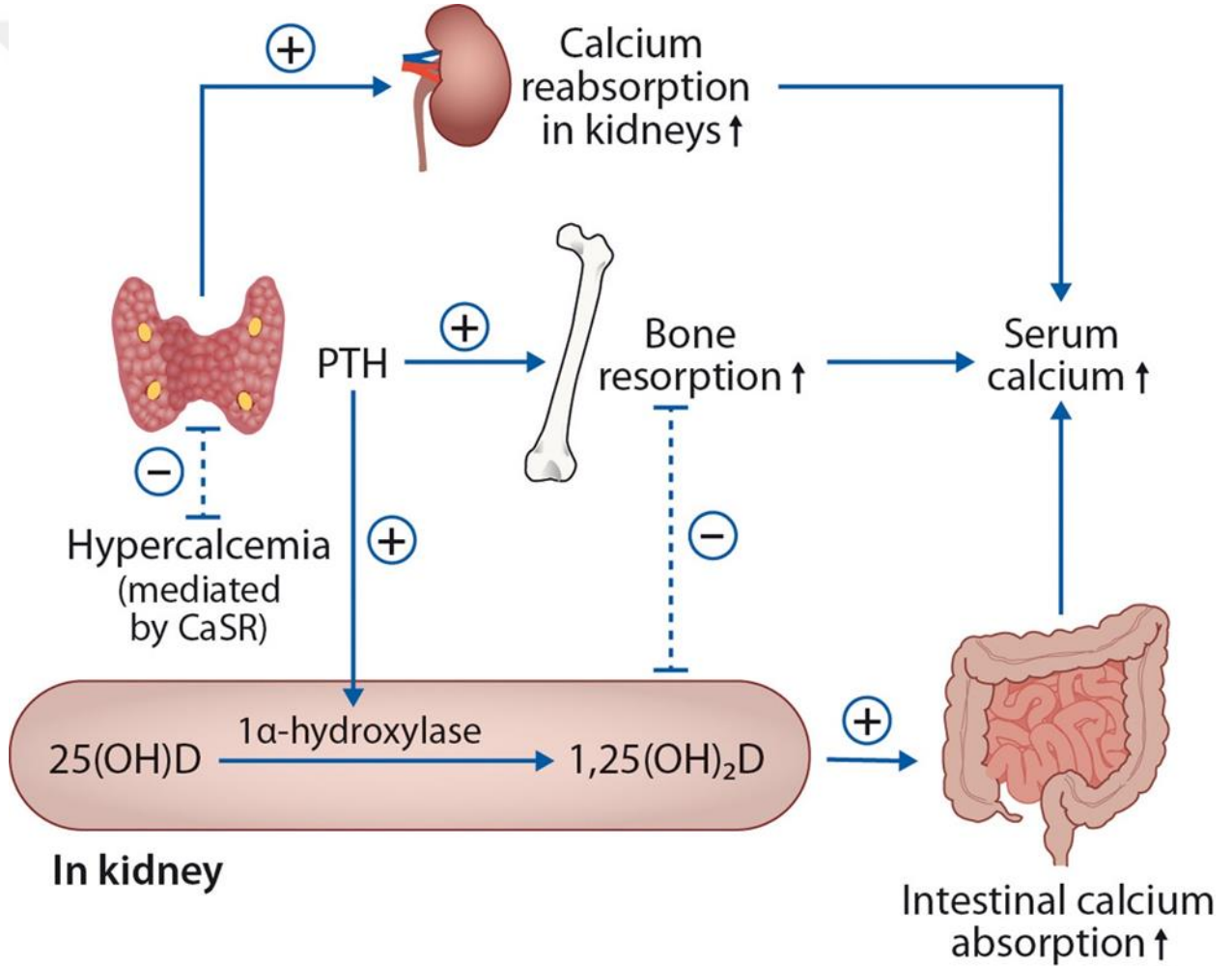
Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyi bu hastalarda normaldir. 25 (OH) vitamin D düzeyi <20 ve 10 ng/ml'nin altında olan hastaların sırasıyla %40 ile %51'inde artmış serum PTH düzeyi rapor edilmiştir [76]. Bu hastalarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup

osteoporoz gelişir. Uzun süreli ve ileri derece vitamin D eksikliğinde kalsiyum ve fosforun bağırsaktan emilimi azalır ve hipokalsemi meydana gelir. Bu da fosfatüriye, kemiklerin demineralizasyonuna, yetişkinlerde osteomalaziye, çocuklarda raşitizm ve osteomalaziye yol açan sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Kemik mineral yoğunluğunda azalma osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilir [77-79]. Kalsiyum ve kemik homeostazındaki rolüne ek olarak, D vitamini potansiyel olarak diğer birçok hücrel işlevi düzenleyebilmektedir. Ancak, D vitamini eksikliği ile bağışıklık, kardiyovasküler ve metabolik sistemler arasındaki nedensel ilişkiyi doğrulamak için yeterli veri yoktur.

2.2 Kalsiyum

Vücut kalsiyumunun çoğu kemiğin ana mineral bileşeni olan hidroksiapatit $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ olarak bulunur. Plazma içinde kalsiyum farklı formlarda dolaşır. Örneğin plazma kalsiyumunun kabaca yüzde 40'ı albümine bağlanır; Yüzde 10'u sitrat, bikarbonat veya fosfat ile kompleks oluşturur ve yüzde 50'si fizyolojik olarak önemli iyonize (veya serbest) kalsiyum olarak bulunur [80]. Toplam vücut kalsiyumunun sadece küçük bir kısmı plazmada yer almasına rağmen, iyonize kalsiyumun plazma konsantrasyonu öncelikle paratiroid hormonu ve D vitamini metabolitleri tarafından düzenlenir. Kandaki iyonize hücre dışı kalsiyum, kalsiyum algılayıcı reseptör (CasR) tarafından düzenlenir. Bu reseptörün ana işlevi paratiroid hormonunun salgılanmasını ve idrarla kalsiyum atılımını düzenlemektir. Hücre dışı kalsiyum algılayıcı reseptör, hücre dışı iyonize kalsiyumdaki değişikliklerle aktive olan bir plazma zarındaki G proteinine bağlıdır. Ca^{2+} algılayan hücrelerin klasik örnekleri, paratiroid bezinin paratiroid hormon salgılayan hücreleri ve tiroid bezinin kalsitonin salgılayan C hücreleridir. CasR paratiroid hücre proliferasyonunu ve muhtemelen ayrıca paratiroid hormonu gen ekspresyonunu inhibe ederek, paratiroid hormonu üretimini ve salgılanmasını baskılar. Tiroidin C hücresinde CasR, yüksek Ca^{2+} 'nın kalsitonin salgılanması üzerindeki uyarıcı etkisine aracılık ederek Ca^{2+} düzeyini düşürür. Bu nedenle, eksprese edildiği hücrel bağlama bağlı olarak CasR, hormonal sekresyonu uyarabilir veya inhibe edebilir [81]. Böbrekte yüksek Ca^{2+} ile indüklenen CasR, bütün nefron boyunca bulunur, ancak en fazla kortikal kalın asendan koldaki bazolateral

yüzeyde tespit edilir. Burada Ca^{2+} ve magnezyumun tübüler geri emiliminin inhibisyonuna aracılık ettiği düşünülür [82] (şekil 5). Yüksek Ca^{2+} ayrıca PTH salgısını azaltarak dolaylı olarak da geri emilimini engeller. Hiperkalseminin $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ 'nin renal kortikal sentezini azaltma ve dilüe idrarla poliüri üretme etkisi de kısmen nefron içindeki CasR aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. CasR ayrıca bağırsak, kemik, kemik iliği, beyin, deri, pankreas, akciğer ve kalp dahil olmak üzere bazıları sistemik mineral iyon metabolizmasında belirgin bir rol oynamayan çok çeşitli dokularda bulunur. Bununla birlikte, CasR'nin hücre çoğalması ve iyon taşınması gibi çeşitli hücre fonksiyonları modüle ettiği gösterilmiştir [83].



Şekil 5. Kalsiyumun metabolizmasında rol oynayan organ ve faktörler [84]

Serum kalsiyum konsantrasyonu, PTH, D vitamini, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), kalsitonin ve östrojen dahil olmak üzere birçok hormonal yolla düzenlenir. Bu araçlar plazma kalsiyum konsantrasyonunu düzenlemek için birbirleriyle etkileşime girerler. Bütün bu sistem bir bütün halinde çalışarak böbrek ve kemik üzerine etkin olan D vitamini ile serum kalsiyumunu normal düzeylerde tutar [85, 86].

Diyet kalsiyumu iki mekanizma ile emilir:

1. Duodenum ve proksimal jejunumun apikal membranındaki geçici reseptör potansiyeli vanilloid 6 (TRPV6) kanalı ile aktif, transselüler bir yolla [87].
2. Bağırsak uzunluğu boyunca meydana gelen paraselüler kalsiyum taşınması ile [88].

Diyetteki sodyum, potasyum ve klorürün mide-bağırsak yolunda tamamen emilmesinin aksine, kalsiyum iki faktörden dolayı tamamen emilemez. Bunlar bağırsak kalsiyum emilimi için aktif D vitamini (yani kalsitriol) ve bağırsak lümeninde emilmeyen çözünmeyen tuzlar (kalsiyum fosfat ve kalsiyum oksalat gibi) oluşturan belirli anyonlardır. Örnek olarak, normal bir yetişkin günde 1000 mg kalsiyum alabilir ve bunun yaklaşık 400 ila 500 mg'ı emilebilir. Ek olarak, sindirim salgıları yoluyla dışkıya 300 mg kalsiyum atılır. Bu nedenle, alınan 1000 mg kalsiyumun net absorpsiyonu sadece 100 ila 200 mg'dır [88].

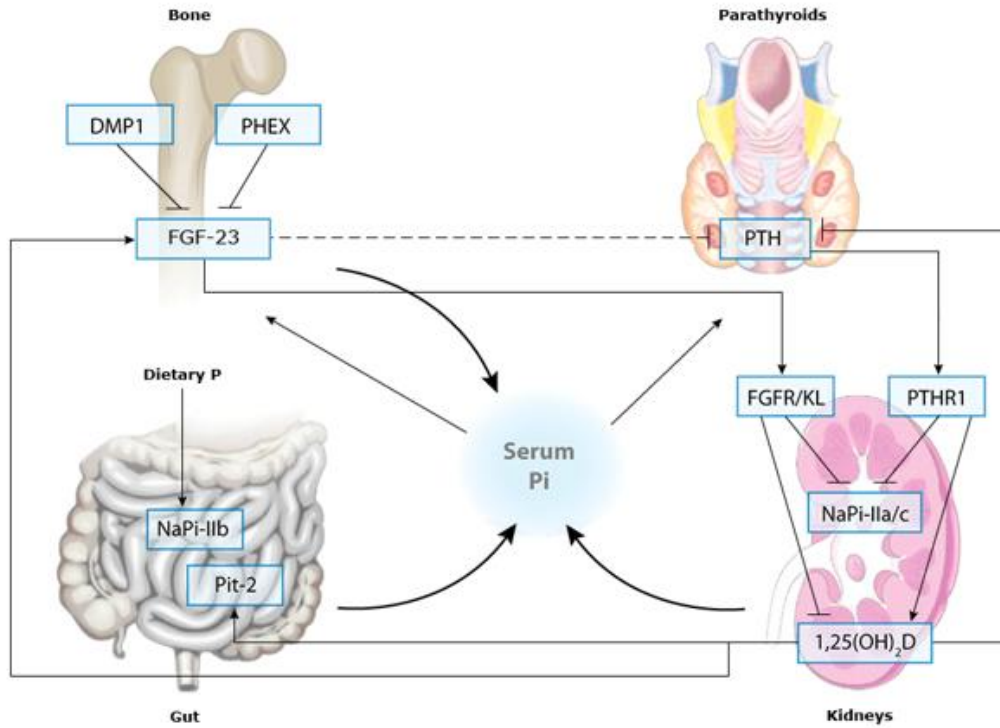
2.3 Fosfor

Fosfor, kemiklerin, nükleik asitlerin ve hücre zarlarının temel bileşenidir. Hücresel enerji metabolizmasında, proteinlerin fosforilasyonu ile hücre içi sinyalleşmede ve hücre membran bütünlüğü, nükleik asit iskeleti, ATP üretimi, asid-baz dengesinin tamponlanması, kemik mineralizasyonunda ve fosfat 2,3-difosfogliseratın bir bileşeni olduğu için hemoglobinden oksijen salınımında önemli roller oynar [89-91]. Fosfat fosforun oksijen eklenmiş formudur. Makalelerde birbirinin yerine kullanılabilir. Erişkin insan vücudunda fosfatın % 85'i diş ve kemiklerde bulunur. İskelet, vücuttaki en büyük fosfat deposunu içerir. Burada fosfat, esas olarak, mineralize kemik matriksinin ana inorganik bileşenini oluşturan

hidroksiapatit kristalleri formunda kalsiyum ile kompleks oluşturur; geri kalan kalsiyum fosfat şeklinde bulunur.

Geriye kalan % 15 fosfat; yumuşak dokuda (% 14) ve hücre dışı sıvıda (%1) bulunur [92]. Hücre dışı sıvıda fosforun yaklaşık onda biri proteinlerle, üçte biri sodyum, kalsiyum ve magnezyum ile kompleks oluşturur. Geri kalan serbest haldeki inorganik fosfattır [90].

Böbrek, fosfat homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan ana organdır; filtrelenmiş fosfatın yaklaşık %70'i, sodyum-fosfat ortak taşıyıcıları NPT2a ve NPT2c'nin eksprese edildiği proksimal tübül içinde yeniden emilir [93] (şekil 6).

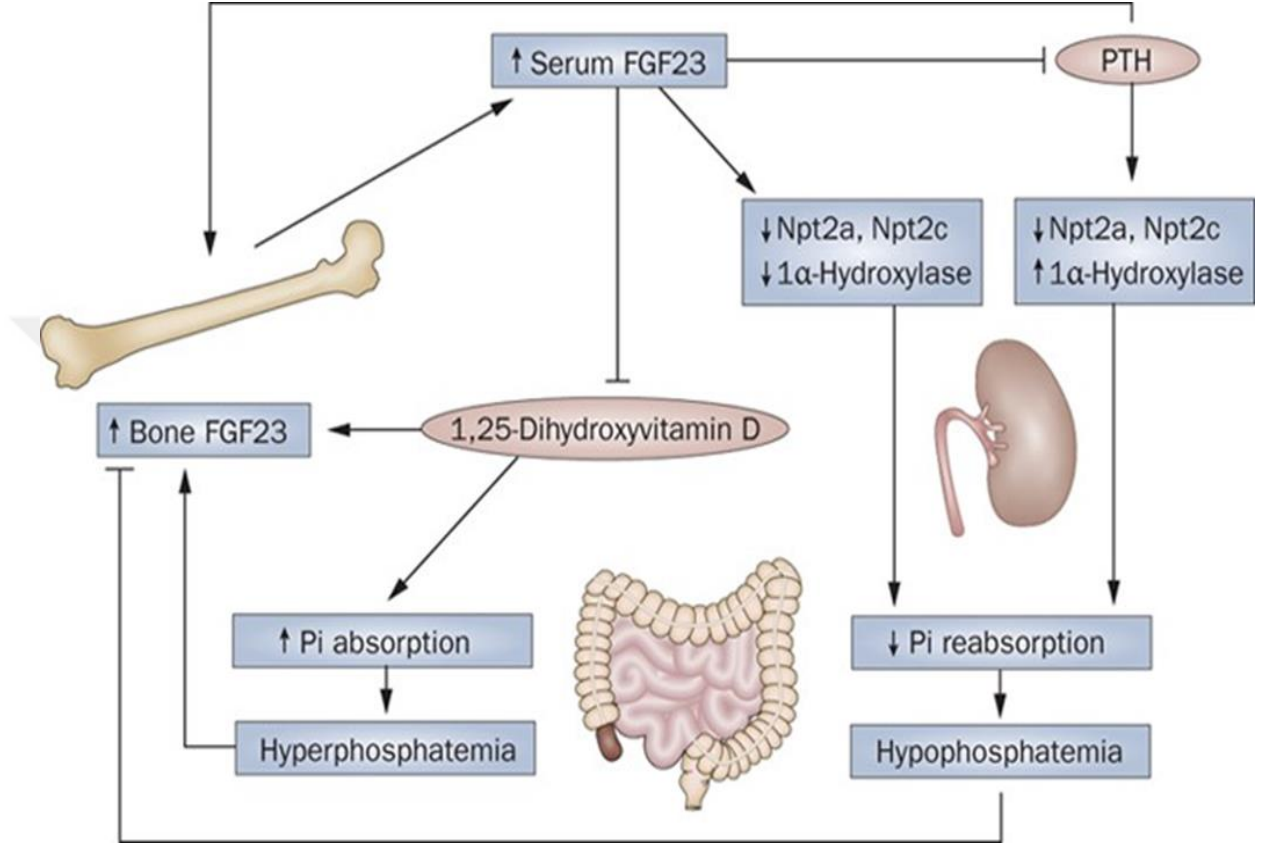


Şekil 6. Fosfor metabolizmasında rol oynayan organ ve faktörler.

(www.uptodate.com) (Eylül-2022)

Fosfor metabolizmasında ana düzenleyiciler: 1) Beslenme ile fosfat alımı ve sindirim sisteminde emilimi 2) kalsitriol (bağırsak ve kemikten fosforun emilimini artırır), 3) PTH (doğrudan fosforun kemikten rezorpsiyonunu artırır ve proksimal tübülünden emilimini azaltır) ve 4) fosfatoninlerdir (örneğin FGF-23) [94-96]. 1,25-dihidroksivitamin D, bağırsak kalsiyum ve fosfat emilimini artırarak serum fosfat

konsantrasyonunu büyük ölçüde düzenler. PTH ve D vitamininin sırasıyla böbrek ve bağırsak üzerindeki zıt etkileri, kalsiyum iyonu homeostazını korurken fosfat seviyelerini dengeler [97]. Son bulgular, hem PTH hem de D vitamini üretiminin, bu düzenleyici sisteme daha fazla karmaşıklık ekleyerek, negatif geri besleme döngülerinde FGF23'ten etkilenebileceğini göstermektedir (şekil 7).



Şekil 7. Serum fosfor homeostazında vitamin D-nin rolü (www.uptodate.com) (Eylül-2022)

Serum fosfat düzeyi sirkadian ritm gösterir. Günün en düşük fosfor düzeyi sabah saatlerindedir. Gece bazale göre % 45 oranında pik gösterir. Serum fosfat düzeyindeki sabah saatlerindeki azalma kemiğin fosfat ile tamponlanması veya hücre içinde fosfor hareketi ile ilişkilendirilmiştir [98].

Serum fosfor konsantrasyonu yaş ile değişir. İnfantlarda kemik mineralizasyonu ve kemik yumuşak doku büyümesi için gerekeceğinden en yüksek konsantrasyonda olup, erişkin döneme doğru düzeyi azalır (Tablo 5) [90, 92, 94, 99, 100].

Tablo 5. Yaş gruplarına göre normal serum fosfor değerleri

Yaş Grubu (yıl)	Düzey (mg /dl)
Yenidoğan Dönemi	4.8-8.2
1-3	3.8-6.5
4-11	3.7-5.6
12-15	2.9-5.4
Erişkin	2.5-4.5

2.4 Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz enzimi (ALP) doğada yaygın olarak bulunmaktadır. İnsan vücudunun da birçok yerinde kemik, bağırsak, böbrek, karaciğer, plasenta ve beyaz kan hücrelerinde bulunması biyokimyasal reaksiyonlarda önemli olduğunu göstermektedir [101, 102]. Alkalen fosfataz, bir alkali pH optimumunda çok sayıda organik fosfat esterinin hidrolizini katalize eder. Çinko önemli bir kofaktörüdür [103]. Memeli alkalen fosfatazların fizyolojik işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte, aktif taşıma ile ilgili hücre yüzeylerindeki lokalizasyonları, bu hücre zarları boyunca maddelerin hareketini kolaylaştırmakta rolü olabileceğini düşündürmektedir [103].

Serumdaki alkalen fosfataz aktivitesi başlıca karaciğer, kemik ve bazı hastalarda bağırsak kanalından kaybolur [103]. Dolaşımdaki alkalen fosfatazın yarı ömrü yedi gündür ve serum klerensi karaciğerin fonksiyonel kapasitesinden veya safra kanallarının açıklığından bağımsızdır [104].

ALP yüksekliği kolestatik karaciğer hastalığının tespit edilmesinde önemlidir. Bununla birlikte, alkalen fosfataz konsantrasyonundaki yükselme sık bulgudur ve her zaman hepatobiliyer hastalığın varlığını göstermez. Ek olarak, alkalen fosfatazın normal serum değerleri demografik ve klinik koşullara göre değişir [105].

Serum ALP düzeyi puberte döneminde normalin iki-üç katı kadar artmakla birlikte en büyük artış raşitizmde olmaktadır (**Tablo 6**). Bunun sebebi demineralize kıkırdak ve osteoid dokuda yapım artışına bağlı, osteoblastik hücrelerdeki artışından kaynaklanmaktadır [106]

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz - Kemik ALP aktivitesi, iskelet dokusunda kemik oluşum hızının genel bir göstergesidir. Normal kemik metabolizmasında osteoblast ve osteoklastların aktivitelerinin iç-içe geçmesi nedeniyle kemik ALP ölçümleri, genel kemik döngüsünün bir göstergesini sağlar [107]. Kemik ve plazma ALP aktiviteleri osteoblastlardan ve/veya matriks veziküllerinden salıverilmesine ve hepatic klirensine bağlıdır [108]. Kemik ALP'nin serumdaki değerlerini hipertiroidizm, hızlı büyüme dönemi ve metabolik kemik hastalıkları gibi durumlar değiştirmektedir. Kemik ALP düzeyi böbrek fonksiyonundan doğrudan etkilenmez [108].

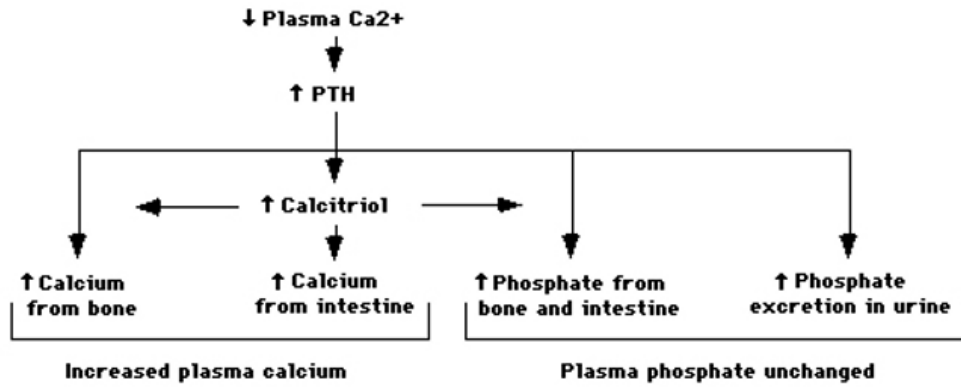
Tablo 6. Serum alkalen fosfataz referans aralıkları [106].

Yaş Grubu	Düzy (IU/L)
Prematürite	105-550
0-7 gün	95-380
7 gün-1 ay	100-360
1-3 ay	115-460
4-6 ay	110-350
7-12 ay	95-350
1-3 yaş	90-350
4-12 yaş	80-350

2.5 Parathormon

Paratiroid hormonu, 115 aminoasitlik preprohormon olarak paratiroid bezleri tarafından sentezlenir. Parathormon eksprese eden gen 9.5 kD ağırlığında, polipeptit yapısında, insülin ve kalsitonin genlerine yakın olup 11p15 bölgesinde lokalizedir. PTH ihtiyacına göre ekzositozla hemen salınır ya da hücre içi veziküllerde depolanır. Paratiroid hormonu, plazma iyonize kalsiyumdaki azalmaya yanıt olarak paratiroid bezleri tarafından salgılanan bir polipeptittir [109]. Bu değişiklik paratiroid hücreleri üzerindeki kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) tarafından algılanır ve PTH sekresyonunda uygun değişikliklere yol açar [110, 111]. CaSR'nin polimorfizmleri, normal bireylerde plazma kalsiyum konsantrasyonlarında gözlenen değişkenliğin önemli bir bölümünün altında yatıyor olabilir. Ek olarak, bu reseptördeki inaktive edici

mutasyonlar, hiperkalsemiye yol açar, çünkü CaSR'yi aktive etmek için normalden daha yüksek bir plazma kalsiyum konsantrasyonu gereklidir ve böylece bu hastalarda PTH salınımını baskılar [112]. Plazma serbest kalsiyumdaki azalma ve serum fosfatta artma ile PTH salgılanır (şekil 8). Serum kalsiyum düzeyi hormonun salınımına ya da vezikül içine depolanmasına sebep olmaktadır. Kalsiyumun PTH salınımından çok, yıkım hızı üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. PTH ve kalsiyum arasında ters sigmoidal bir ilişki vardır. 1,25(OH)₂D₃ vitamini de PTH geninin aktivitesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Hiperkalsemi PTH sekresyonunu, kalsitriol ise paratiroid bezindeki D vitamin reseptörlerine bağlanarak PTH sentezini baskılar [73].



Şekil 8. Hipokalsemi durumunda PTH ve kalsitriolün etkisi (www.uptodate.com)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 1 Mayıs 2022 – 1 Temmuz 2022 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 1-2 yaş arası sağlıklı, bilinen kronik hastalığı olmayan, 97 kız ve 103 erkek olmak üzere toplamda 200 çocuk alındı. Takvim yaşı 1 yaş altı ve 2 yaş üstü olan, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olan veya D vitamini kullanmakta olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Mevcut kriterlere uyan çocuklardan rutin tetkikler için alınan kanlardan serum 25 (OH) Vitamin D, parathormon, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfor düzeyleri çalışıldı.

3.1 Etik kurul ve BAP onayı

Çalışmamıza, hastanemizin klinik araştırmalar etik kurulu tarafından 15/03/2022 tarihinde 5/9 karar numarası ile onay verilmiş ve hasta ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından 20220414 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2 Kullanılan Yöntemler

Katılımcılardan 3 ml kan örneği, 21 G numaralı ve 10 mililitrelik tek kullanımlık steril enjektörler ile kan alma tekniğine uygun olarak alındı. Alınan kan örneği, içerisinde serum ayırıcı jel bulunan steril, vakumlu, plastik tüplere (Becton-Dickenson) aktarıldı. Vakumlu tüplere alınan kan örnekleri, 5000 rpm’de 5 dk santrifüj edildi. Lipemik ve hemolizli serumlar çalışmaya alınmadı. Çalışma tarihine kadar -80 C°’de saklanan örneklerde Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D düzeyleri Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışmaya alındı.

3.3 Verilerin Toplanması

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerinde muayene olan çalışmamızın kriterlerini karşılayan

çocukların 25 (OH) D, Ca, P, ALP, PTH sonuçları veri olarak sisteme girildi. Tutulan kayıtlardaki yaş ve cinsiyet bilgileri de dikkate alınarak veriler toplandı.

3.4 İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.



4. BULGULAR

Demografik Bulgular

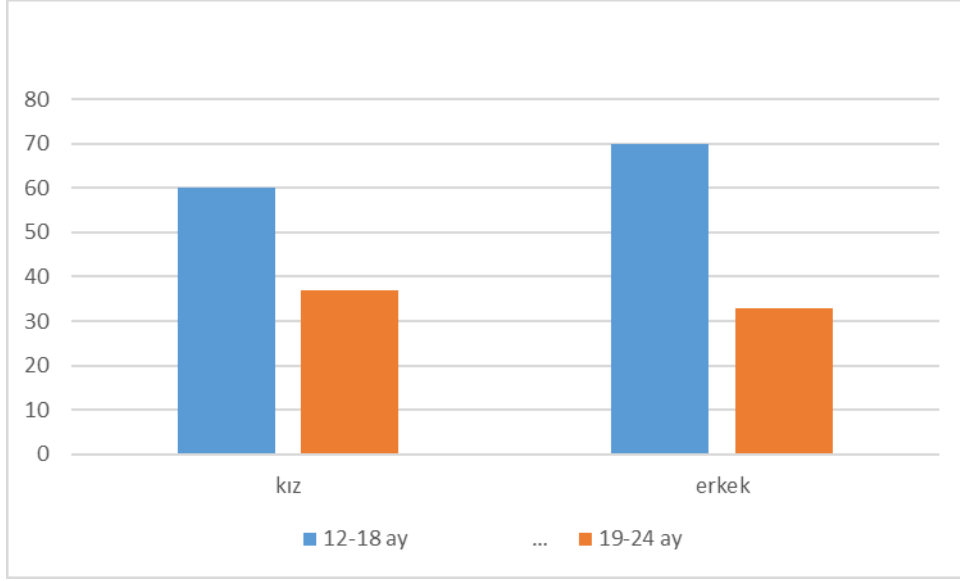
Çalışmaya 1 Mayıs 2022 – 1 Temmuz 2022 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran sağlıklı, bilinen kronik hastalığı olmayan minimum 12 ay ve maksimum 23 ay arasında 97'i kız ve 103'ü erkek olmak üzere toplamda 200 çocuk alındı. Çalışmamıza alınan 200 hastanın %48.5'u kız, %51.5'i erkekti. Ortalama yaş 16.8 ± 3.5 aydı. (Tablo 7)

Tablo 7. Çalışmaya alınan çocukların yaş aralıklarına ve cinsiyetlerine göre dağılımı

		Min-Mak	Medyan	Ort.±SS
Yaş (Ay)		12.0 - 23.0	17.0	16.8 ± 3.5
n-%	12-18			130 65.0%
	19-24			70 35.0%
Cinsiyet				
n-%	Kız			97 48.5%
	Erkek			103 51.5%

		12-18 ay		19-24 ay		p
		Ort. ± SS	Medyan	Ort. ± SS	Medyan	
Cinsiyet		14.2 ± 3.15	17	21.1 ± 3.44	17	0.7 m
n-%	Kız	60 46.2%		37 52.9%		0.366 ^{x2}
	Erkek	70 53.8%		33 47.1%		

Kız ve erkekler arasında hastaların yaşları, yaş dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). (Tablo 7) (Şekil 9)

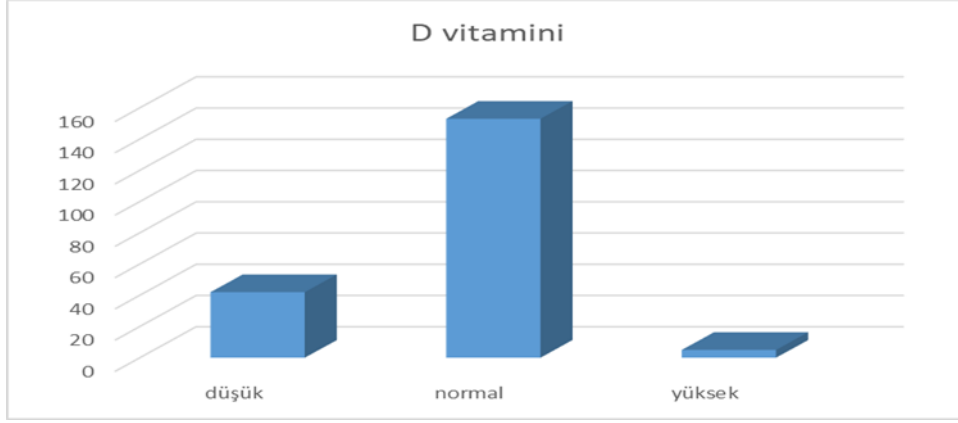


Şekil 9. Çalışmaya alınan vakaların 12-18 ay ve 19-24 ay yaş aralıklarına göre cinsiyet dağılımı

Tablo 8. Çocukların vitamin D düzeylerinin dağılımı.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±SS
D Vitamini (µg/L)		9.1 - 145.4	27.5	28.9 ± 13.2
n-%	Düşük			42 21.0%
	Normal			153 76.5%
	Yüksek			5 2.5%

D vitamini için normal referans aralığı 11.4-45.8 µg/L olarak alındı.



Şekil 10. D vitaminin düşük, normal, yüksek değerlerine göre vakaların dağılımı

Tablo 9. Çocukların ALP düzeylerinin dağılımı.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±SS
ALP (U/L)		63.0 - 1416.0	211.5	227.7 ± 123.4
n-%	Düşük			2 1.0%
	Normal			195 97.5%
	Yüksek			3 1.5%

ALP değerleri için referans aralığı 100-500 U/L olarak alındı.

Tablo 10. Çocukların Kalsiyum düzeylerinin dağılımı.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±SS
Kalsiyum (mg/dL)		9.1 - 11.2	10.1	10.1 ± 0.3
n-%	Normal			199 99.5%
	Yüksek			1 0.5%

Kalsiyum için referans aralığı 9-11 mg/dL olarak alındı.

Tablo 11. Çocukların Fosfor düzeylerinin dağılımı.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±SS
Fosfor (mg/dL)		4.1 - 6.6	5.4	5.4 ± 0.5
n-%	Düşük			8 4.0%
	Normal			192 96.0%

Fosfor için referans aralığı 4.43-6.78 mg/dL olarak alındı.

Tablo 12. Çocukların Parathormon düzeylerinin dağılımı.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±SS
PTH (ng/L)		5.3 - 187.8	26.3	29.8 ± 20.4
n-%	Düşük			46 23.0%
	Normal			148 74.0%
	Yüksek			6 3.0%

Parathormon için normal referans aralık 18.8-88 ng/L olarak alındı.

Tablo 13. Cinsiyete göre vitamin D, Ca, P, ALP, PTH değerleri.

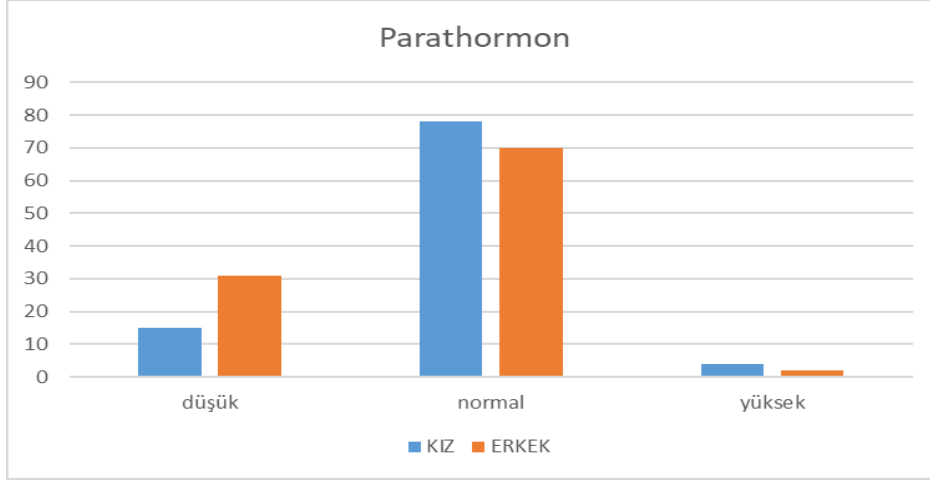
		Kız		Erkek		P
		Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Yaş (Ay)		16.6 ± 3.5	17.0	16.9 ± 3.6	17.0	0.696 ^m
n-%	12-18	60	61.9%	70	68.0%	0.366 ^{xx}
	19-24	37	38.1%	33	32.0%	
ALP (U/L)		217.3 ± 136.5	200.0	237.4 ± 109.4	220.0	0.002 ^m
n-%	Düşük	1	1.0%	1	1.0%	1.000 ^{xx}
	Normal	95	97.9%	100	97.1%	
	Yüksek	1	1.0%	2	1.9%	
Kalsiyum (mg/dL)		10.1 ± 0.3	10.2	10.1 ± 0.4	10.1	0.381 ^m
n-%	Normal	97	100.0%	102	99.0%	1.000 ^{xx}
	Yüksek	0	0.0%	1	1.0%	
Fosfor (mg/dL)		5.4 ± 0.5	5.4	5.4 ± 0.5	5.4	0.577 ^m
n-%	Düşük	3	3.1%	5	4.9%	0.525 ^{xx}
	Normal	94	96.9%	98	95.1%	
D Vitamini (µg/L)		29.5 ± 16.2	27.0	28.3 ± 9.6	27.6	0.934 ^m
n-%	Düşük	19	19.6%	23	22.3%	0.339 ^{xx}
	Normal	74	76.3%	79	76.7%	
	Yüksek	4	4.1%	1	1.0%	
PTH (ng/L)		32.6 ± 20.9	27.2	27.2 ± 19.7	24.1	0.022 ^m
n-%	Düşük	15	15.5%	31	30.1%	0.039 ^{xx}
	Normal	78	80.4%	70	68.0%	
	Yüksek	4	4.1%	2	1.9%	

^m Mann-Whitney U test / ^{xx} Ki-kare test (Fischer test)

Kız ve erkekler arasında D vitamin değeri, D vitamin düşük olan hasta oranı, kalsiyum değeri, kalsiyum düşük olan hasta oranı, fosfor değeri ve fosfor düşük olan hasta oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (**p>0.05**). (Tablo 13)

ALP - Kızlarda ALP değeri erkeklerden anlamlı olarak daha düşüktü (**p < 0.05**). Kız ve erkekler arasında ALP düşük olan hasta oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (**p>0.05**). (Tablo 13)

PTH - Kızlarda PTH değeri, PTH normal-yüksek olan hasta oranı erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti (**p < 0.05**). (Tablo 13) (Şekil 11)



Şekil 11. Parathormon düzeylerinin düşük, normal ve yüksek olmasına göre vakaların cinsiyet dağılımı.

Tablo 14. 12-18 ay ve 19-24 ay yaş grupları arasında cinsiyet dağılımı, D vitamin, Ca, P, ALP, PTH değerlerinin karşılaştırılması.

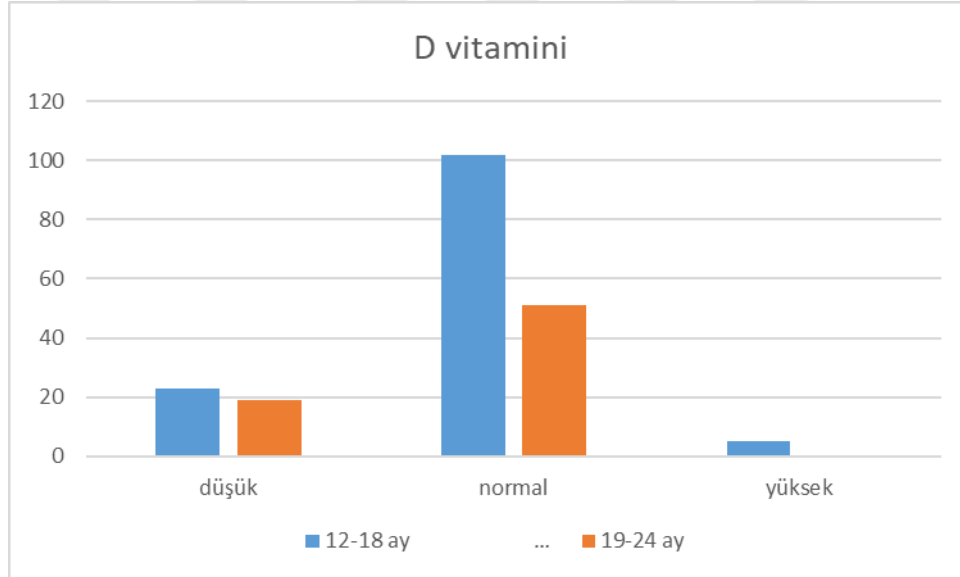
		12-18 ay		19-24 ay		p
		Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Cinsiyet						
n-%	Kız	60	46.2%	37	52.9%	0.366 ^{X²}
	Erkek	70	53.8%	33	47.1%	
ALP (U/L)		230.7 ± 124.4	211.0	222.0 ± 122.1	212.0	0.584 ^m
n-%	Düşük	1	0.8%	1	1.4%	1.000 ^{X²}
	Normal	127	97.7%	68	97.1%	
	Yüksek	2	1.5%	1	1.4%	
Kalsiyum (mg/dL)		10.2 ± 0.4	10.2	10.0 ± 0.3	10.0	0.003 ^m
n-%	Normal	129	99.2%	70	100.0%	1.000 ^{X²}
	Yüksek	1	0.8%	0	0.0%	
Fosfor (mg/dL)		5.4 ± 0.5	5.4	5.4 ± 0.5	5.4	0.251 ^m
n-%	Düşük	4	3.1%	4	5.7%	0.364 ^{X²}
	Normal	126	96.9%	66	94.3%	
D Vitamini (µg/L)		30.2 ± 15.0	27.8	26.4 ± 8.6	26.9	0.085 ^m
n-%	Düşük	23	17.7%	19	27.1%	0.118 ^{X²}
	Normal	102	78.5%	51	72.9%	
	Yüksek	5	3.8%	0	0.0%	
PTH (ng/L)		30.4 ± 22.2	26.5	28.7 ± 16.7	26.1	0.981 ^m
n-%	Düşük	31	23.8%	15	21.4%	0.698 ^{X²}
	Normal	94	72.3%	54	77.1%	
	Yüksek	5	3.8%	1	1.4%	

^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

12-18 ay grubunda kalsiyum değeri 19-24 ay grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Ancak, 12-18 ay ve 19-24 ay grupları arasında kalsiyum düzeyi normalin altında olan vaka sayısı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (Tablo 14)

12-18 ay ve 19-24 ay grupları arasında cinsiyet dağılımı, D vitamin değeri, ALP değeri, fosfor değeri ve PTH değeri anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (Tablo 14)

12-18 ay ve 19-24 ay grupları arasında D vitamin değeri ve D vitamin düşük olan vaka sayıları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). (Tablo 14) (Şekil 12)



Şekil 12. 12-18 ay ve 19-24 ay grupları arasında D vitamini dağılımı

Tablo 15. D vitamini düşük ve D vitamini normal-yüksek olan gruplar arasında cinsiyet, yaş dağılımı, Ca, P, ALP ve PTH düzeylerinin karşılaştırılması.

		D Vitamini-Düşük		D Vitamini-Normal-Yüksek		p
		Ort.±SS	Medyan	Ort.±SS	Medyan	
Yaş (Ay)		17.3 ± 3.5		16.6 ± 3.5		0.192 ^m
n-%	12-18	23	54.8%	107	67.7%	0.118 ^{X²}
	19-24	19	45.2%	51	32.3%	
Cinsiyet						
n-%	Kız	19	45.2%	78	49.4%	0.634 ^{X²}
	Erkek	23	54.8%	80	50.6%	
ALP (U/L)		232.4 ± 193.6		226.4 ± 97.4		0.228 ^m
n-%	Düşük	0	0.0%	2	1.3%	1.000 ^{X²}
	Normal	41	97.6%	154	97.5%	
	Yüksek	1	2.4%	2	1.3%	
Kalsiyum (mg/dL)		10.1 ± 0.2		10.1 ± 0.4		0.103 ^m
n-%	Normal	42	100.0%	157	99.4%	1.000 ^{X²}
	Yüksek	0	0.0%	1	0.6%	
Fosfor (mg/dL)		5.5 ± 0.5		5.4 ± 0.5		0.268 ^m
n-%	Düşük	0	0.0%	8	5.1%	0.208 ^{X²}
	Normal	42	100.0%	150	94.9%	
PTH (ng/L)		36.0 ± 21.4		28.2 ± 19.9		0.003 ^m
n-%	Düşük	3	7.1%	43	27.2%	0.006 ^{X²}
	Normal	36	85.7%	112	70.9%	
	Yüksek	3	7.1%	3	1.9%	

^m Mann-Whitney U test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

D vitamini-düşük ve D vitamini normal-yüksek olan gruplar arasında hastaların yaşları, yaş dağılımı ve cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir (**p>0.05**). (Tablo 15)

D vitamini-düşük ve D vitamini-normal-yüksek olan gruplar arasında ALP değeri, ALP düşük olan hasta oranı, kalsiyum değeri, kalsiyum düşük olan hasta oranı, fosfor değeri ve fosfor düşük olan hasta oranı anlamlı farklılık göstermemiştir (**p>0.05**). (Tablo 15)

PTH - D vitamini-düşük olan grupta PTH değeri, PTH normal-yüksek olan hasta oranı D vitamini-normal-yüksek olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (**p < 0.05**). (Tablo 15)

Korelasyon analizi

Tablo 16. D vitamini değeri ve yaş ile ALP, Kalsiyum, Fosfor, PTH korelasyonu

		ALP	Kalsiyum	Fosfor	PTH	D Vitamini
D Vitamini	r	0.036	0.081	-0.045	-0.287	
	p	0.612	0.254	0.527	0.000	
Yaş (Ay)	r	-0.025	-0.265	-0.460	-0.011	-0.121
	p	0.724	0.000	0.039	0.879	0.089

Spearman korelasyon

D vitamini değeri ile ALP, kalsiyum, fosfor değeri arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. (**Tablo 16**)

D vitamini değeri ile PTH değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. (**Tablo 16**)

Yaş ile ALP ve PTH arasında anlamlı ($p > 0.05$) korelasyon gözlenmemiştir. (**Tablo 16**)

Yaş ile kalsiyum ve fosfor değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. (**Tablo 16**)

5. TARTIŞMA

D vitamini eksikliği, günümüzde, sadece gelişmekte olan toplumların problemi olmayıp küresel bir sorun haline gelmiştir. Sanayileşmiş toplumlarda besinlere D vitamin eklenmesi gibi önlemlerle bu sorun azaltılmaya çalışılsa da giderek artan çevre kirliliği ve sosyal alanların giderek azalması gibi yeni birtakım olumsuz koşullar sebebiyle bu sorun yeniden gündeme gelmiştir [113]. Kapalı ortamda daha çok zaman geçirilmesi, geleneksel kapalı giyinme, güneşin zararlı etkilerinden sakınma amaçlı yüksek faktörlü güneş kremleri kullanımı, yüksek rakımlı bölgelerde yaşama ve hava kirliliği gibi sebeplerden güneş ışığı alım azlığına bağlı dünyada D vitamini yetersizliği sık görülen bir sorun haline gelmiştir [2, 3]. Çocukluk ve ergenlik dönemi, kemik gelişimi için önemli bir evredir. Zirve kemik kitlesinin kazanılmasında insan hayatındaki en önemli yıllar hayatın ilk üç yılı ile adölesan dönemin başlangıcıdır. Bu dönemlerde kemik kitlesinin yaklaşık olarak %57'si, onsekiz yaşına kadar ise %90'ı kazanılır [114, 115]. Özellikle hızlı büyüme döneminde olan çocuklarda oluşabilecek eksiklik ya da yetersizlik telafisi zor etkilenmelere sebep olabilmektedir.

Dünyanın farklı bölgelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sağlıklı çocuk ve adölesanlarda D vitamini eksikliği %7-68, D vitamini yetersizliği %19-61 sıklıkta saptanmıştır [116].Türkiye'de yaş, cinsiyet ve mevsimlere göre değişiklik göstermekle beraber çocuk ve adölesanlarda D vitamini eksikliği prevalansı %8-61 olarak bildirilmiştir [117].

Ülkemizde Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Kemik Sağlığı Gurubu'nun yaptığı çalışmalar sonucunda Sağlık Bakanlığı tarafından 2005 yılında yaşamın ilk günlerinden 1 yaşına kadar ücretsiz günde 400 İÜ D vitamini profilaksisi başlatılmıştır [118].

Sağlık Bakanlığı tarafından başlatılan bu kampanya ile D vitamini eksikliği ve yetersizliği azalmıştır. Kampanya öncesinde Erzurumda yapılan bir araştırmada raşitizm sıklığı %6 iken kampanya sonrasında 2008 yılında yine Erzurumda Özkan ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma sonucunda raşitizm sıklığının %0.1'in altına indiği rapor edilmiştir [119].

Gelişmiş ülkelerin birçoğunda D vitamini desteği yaşamın sadece belirli bir bölümünü kapsamakla yetinmeyip adölesan yaş döneminde daha fazla olmak üzere hayatın her döneminde çeşitli yiyecek ve içeceklere D vitamin takviyesi yapılmaktadır [115].

Bizim çalışmamızda vitamin D cut off değerleri serum 25(OH)D düzeyinin <10 ng/ml olması eksiklik, 25(OH)D düzeyinin <20 ng/ml olması ise yetersizlik durumu olarak baz alınmıştır. 1-2 yaş arası çocuklarda D vitamini eksikliği %1,5 (n=3), D vitamini yetersizliği %19,5 (n=39), normal D vitamini %71,5 (n=143), yüksek D vitamin düzeyi ise %2,5 (n=5) olduğu bulunmuştur.

Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1-18 yaş aralığında dâhil edilen 709 çocuğun %12,8'inde vitamin D düzeyi eksikliği, %68,7'ünde yetersizlik saptanmış. Kızlarda ortalama serum 25(OH) D vitamin düzeyi daha düşük olup kızlarla erkekler arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir [120]. Çalışmamızda kız ve erkek grubu arasında D vitamin düzeyi arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Türe ve arkadaşları 4153 kişiyi kapsayan, çocuk ve adölesan yaş grubunda yaptıkları çalışmada (D vitamini cut off değerlerini; 20 ng/ml nin altını eksiklik, 30 ng/ml'nin altını yetersizlik olarak kabul etmişler). Hastaların %65,0'inde D vitamini eksikliği, % 23,1'nde D vitamini yetersizliği saptamışlardır, 494 (%11,9) kişinin ise ortalama serum 25-OH D düzeyinin 30-100 ng/mL aralığında-yeterlilik grubuna dâhil olduğu tespit edilmiştir [121].

Ülkemizde 2020 yılında Celep ve arkadaşlarının yaptığı ve yaşları 1-17 arasında değişen 229'u (%45,6) erkek, 273'ü (%54,4) kız, 502 sağlıklı çocuğun katıldığı çalışmada katılımcıların %47,2'sinde "yeterlilik" söz konusu iken, eksiklik sıklığının yaşla artması, kızlarda ve kış mevsiminde daha sık olduğu saptanmıştır [122].

Gözlemsel çalışmalar sonucunda gösterilmiş ki sanayileşmiş ülkeleri içeren kuzey yarım küredeki ülkelerin coğrafik konumları sebebiyle D vitamini yetersizliği yaygın olarak görülmektedir. Fransa'da 2014'de yapılan bir araştırmada ülkenin kuzeyi ile güneyinde yaşayanlardaki D vitamini düzeyi arasında iki kat fark olduğu saptanmıştır. Kuzey bölgelerinde yaşayanlarda D vitamin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür[123]. Aynı coğrafi konumda bulunduğumuz ve ülkemiz gibi güneşli bir ülke olan Yunanistan'da, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 3-14 yaş

arası çocuklarda %14, 15-18 yaş arası çocuklarda %47 D vitamini eksikliği saptanmıştır. Adolesan yaş grubunda D vitamini eksikliğinin daha sık görülmesinin sebebinin, daha az güneş ışığına çıkmaları ve D vitamini ile zenginleştirilmiş ürünlerinden daha az tüketmeleri sebep olarak gösterilmiştir [124].

D vitamininin sadece kemik metabolizmasında değil vücudun immun sisteminde de görev aldığı bilinmektedir. Birçok kronik hastalıktan korumanın yanı sıra mevcut enfeksiyöz durumlarda da semptomların daha kısa sürede sonlanmasına sebep olmaktadır [125, 126]. Dicle Üniversite hastanesinde yapılan bir çalışmada pnömoni tanısıyla takip edilen hastaların semptomlarında iyileşme süreleri gözlemlenmiş, serum 25-OH düzeyi <20 ng/ml olanlarda semptomların ortalama 13 gün sürdüğü, serum 25-OH düzeyi >20 ng/ml 'den büyük olanlarda ise bu sürenin 7 gün kadar sürdüğü gözlemlenmiştir [127]. Wayse ve arkadaşları tarafından subklinik D vitamin eksikliği olan kişilerde alt solunum yolu enfeksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının normal popülasyona göre 11 kat arttığını tespit edilmiştir [128].

Çalışmamızda D vitamini metabolizması ile ilişkili olan alkalen fosfataz (ALP), paratiroid hormon (PTH), fosfor ve kalsiyum gibi laboratuvar parametrelerinin D vitamini seviyeleri ile ilişkisine baktığımızda sadece PTH düzeyinin gruplar arasında anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür. Literatürde yayınlanan verilere bakıldığında Kaliforniya'da Liang ve arkadaşları tarafından 6-19 yaş grubu olgularda yapılan D vitamin çalışmasında serum D vitamini düzeyi azaldıkça PTH' un anlamlı şekilde yükseldiği görülmüştür [129]. Demiral ve arkadaşlarının yapmış olduğu 3-18 yaş aralığında 171 hastayı kapsayan çalışmada hastaların hepsinin serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal aralıkta olduğu görülmüş. ALP ile D vitamini eksikliği arasında anlamlı ilişki kurulamamış. Sadece D vitamini eksikliği/yetersizliği saptanan 12 hastada PTH düzeyleri yüksek saptanmıştır [130]. Çalışmamızda D vitamini eksikliği veya yetersizliği ile kalsiyum, fosfor, ve ALP düzeyleri arasında anlamlı değişiklik bulunamamıştır ve çalışmamızda D vitamini değeri ile PTH değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) negatif korelasyon gözlenmiştir. Bu bakımdan, 1-2 yaş aralığında D vitamin eksikliğinde tek başına kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve parathormon düzeylerine bakılması yeterli olmayıp mutlaka serum 25 (OH) vitamin D seviyesine bakılmalıdır.

Tablo 17. Vitamin D yeterliliğini araştıran çalışmaların özeti.

Çalışmalar	D vitamin eksikliği	D vitamin yetersizliği	D vitamin yeterlilik
Celep ve ark. [121]	<12 ng/mL %26,7	12-20 ng/mL %26,1	20-100 ng/mL %47,2
Türe ve ark. [120]	<20 ng/ml %65	20-30 ng/mL %21,1	30-100 ng/mL %11,9
Demiral ve ark. [122]	<12 ng/mL %51,5	12-20 ng/mL %35,1	>20 ng/mL %13,4
Doğan ve ark. [119]	<10 ng/ml %12,8	10-30 ng/mL %68,7	>30 ng/mL %18,5
Çalışmamız	<11 ng/ml %1,5	10-20 ng/ml %19,5	>20 ng/mL %71,5

- İlk sıradaki rakamlar serum 25 (OH) D'nin cut off değerini göstermektedir
- İkinci sıradaki rakamlar saptanan oranları göstermektedir

Çalışmamızda yaş grupları karşılaştırıldığında 19-24 ay yaş gurubunda D vitamin düzeylerindeki düşüklük vaka sayısı olarak fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda yaş ile kalsiyum, fosfor değeri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir ($p < 0.05$). 12-18 ay ve 19-24 ay grupları karşılaştırıldığında yaş artıca serum kalsiyum ve fosfor değerlerinde düşme saptanmıştır.

Çalışmamızın kısıtlı tarafları hasta sayısının az olması ve tüm mevsimleri kapsamamasıdır. Vakaların beslenme düzeni, multivitamin kullanma durumu, günlük güneş maruziyeti, annenin beslenmesi, multivitamin ve ya D vitamin takviyesi kullanımı, sosyoekonomik ve kültürel düzeyi sorgulanmamıştır. Mayıs ve Temmuz ayları arasında yapılan çalışmamızda %19.5 yetersizlik saptanması tüm mevsimleri içerecek şekilde yapılan çalışmalarda bu oranın daha fazla olabileceğini

düşündürmektedir. 1-2 yaş aralığında daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız, ülkemizde 1-2 yaş aralığında sağlıklı çocuklarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği sıklığını belirleyen bir çalışmadır. Çalışmamızda, D vitamini eksikliği %1.5 ve D vitamini yetersizliği %19,5 olarak saptanmıştır. Buna göre yaklaşık 1-2 yaş arasında her 5 çocuktan birinde D vitamini yetersizliği mevcuttur. Vakaların hiçbirinde raşitizm bulguları olmasa da D vitaminin kemik dışı etkilerini göz önünde bulundurarak, D vitamin eksikliğinin ileriki yaşlarda çeşitli morbiditelerle ilişkili olması nedeniyle 1 yaşından sonra da D vitamin takviyesine devam edilme gerekliliği anlaşılmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 1 Mayıs 2022 – 1 Temmuz 2022 tarihleri arasında Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine başvuran 1-2 yaş arası sağlıklı, bilinen kronik hastalığı olmayan, 97 kız ve 103 erkek olmak üzere toplamda 200 çocuk alındı.

2. Kız ve erkekler arasında D vitamin değeri, D vitamin düşük olan hasta oranı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

3. 12-18 ay ve 19-24 ay aralığında serum D vitamin değeri, D vitamin düşük hasta oranı 19-24 ay arasında yüzde olarak fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

4. Genel olarak D vitamini eksikliği oranı %1,5, D vitamini yetersizliği oranı %19,5 saptandı.

5. D vitamini değeri ile PTH değeri arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi ($p < 0.05$).

7. KAYNAKLAR

1. **Holick, M.F., McCollum** Award Lecture, (1994). vitamin D—new horizons for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60(4): p. 619-630.
2. **Holick, M.F., Chen, T.C.** (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 87(4): p. 1080S-1086S.
3. **Kimball, S., Fuleihan, G.E-H. and Vieth, R.** (2008). Vitamin D: a growing perspective. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 45(4): p. 339-414.
4. **Giustina, A., Binkley, N., Adler, R.A.** (2019). Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,. 104(2): p. 234-240.
5. **Sempos, C.T., Heijboer, A.T., Bikle, A.C.** (2018). Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 84(10): p. 2194-2207.
6. **Drali, O.,Arab, M., Lamdjadani, N., Guechi, Z.,Berrahe, H.** (2021). Vitamin D status in preschool children in Algeria. *Archives de Pédiatrie*. 28(3): p. 215-221.
7. **O'riordan, J.L. and Bijvoet, O.L.** (2014). Rickets before the discovery of vitamin D. *BoneKEy Reports*. 3.
8. **Sniadecki, S.J.J. and Sniadecki, J.** (1939). On the cure of rickets. Cited by W. Mozolowski. *Nature*. 143: p. 121-124.
9. **Chick, H., Dalyell,E.J., Hume, M., Smith, H.H.** (1922). The aetiology of rickets in infants: prophylactic and curative observations at the Vienna University Kinderklinik. *The Lancet*. 200(5157): p. 7-11.
10. **McCollum, E.V.,Simmonds, E.V., Becker, J.E.** (1922). Studies on experimental rickets: XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journal of Biological Chemistry*. 53(2): p. 293-312.

11. **Forrest, K.Y. and Stuhldreher, W.L.** (2011). Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition Research*. 31(1): p. 48-54.
12. **Lips, P.** (2006). Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 92(1): p. 4-8.
13. **Holick, M.F.** (1995). Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 61(3): p. 638S-645S.
14. **Zhou, Z., Zhou, R., Zhang, Z., Li, K.** (2019). The association between vitamin D status, vitamin D supplementation, sunlight exposure, and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Medical science monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 25: p. 666.
15. **Terushkin, V., Bender, A., Psaty, E.L., Engelson, O.** (2010). Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 62(6): p. 929. e1-929. e9.
16. **Binkley, N., Binkley, N., Novotny, R., Krueger, D.** (2007). Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92(6): p. 2130-2135.
17. **Haddad, J.G.** (1992). Vitamin D—solar rays, the Milky Way, or both?. *New England Journal of Medicine* p. 1213-1215.
18. **Poskitt, E., Cole, T., Lawson, D.** (1979). Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *British Medical Journal*. 1(6158): p. 221-223.
19. **Lehmann, U., Gjessing, H.R., Hirche, F.** (2015). Efficacy of fish intake on vitamin D status: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 102(4): p. 837-847.
20. **Milešević, J., Samaniego, L., Kiely, M., Glibetic, M., Roe, M.** (2018). Specialized food composition dataset for vitamin D content in foods based on European standards: Application to dietary intake assessment. *Food Chemistry*. 240: p. 544-549.
21. **Kennel, K.A., M.T. Drake, M.T., and Hurley, D.L.** (2010). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *In mayo clinic proceedings*. Elsevier. Vol. 85, No. 8, pp. 752-758.
22. **Lin, R.** (2016). Crosstalk between vitamin D metabolism, VDR signalling, and innate immunity. *BioMed Research International*. p. 2-4

23. Association, A.A.P., *National center for biotechnology information. pubchem compound summary for CID 12699, N-Nitroso-N-methylurea. retrieved 24. 2020.*
24. **Brown, A.J.** (1999). Regulation of vitamin D action. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association.* 14(1): p. 11-16.
25. **Nykjaer, A., Dragun, D., Walther, D., Vorum, H., Jacobsen, C.** (1999). An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell.* 96(4): p. 507-515.
26. **Nykjaer, A., Fyfe, J.C., Kozyraki, R.** (2001). Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25 (OH) vitamin D₃. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 98(24): p. 13895-13900.
27. **Negri, A.L.** (2006). Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH) D₃ complex. *Nephrology.* 11(6): p. 510-515.
28. **Kawashima, H., Torikai, S. and Kurokawa, K.** (1981). Localization of 25-hydroxyvitamin D₃ 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 78(2): p. 1199-1203.
29. **Zehnder, D., Bland, R., Walker, E.A.** (1999). Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in the human kidney. *Journal of the American Society of Nephrology.* 10(12): p. 2465-2473.
30. **Takeyama, K., Kitanaka, S., Sato, T., Kobori, M.** (1997). 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science.* 277(5333): p. 1827-1830.
31. **Van Driel, M., Koedam, M., Buurman, C.J.** (2006). Evidence that both 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-hydroxylated D₃ enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *Journal of Cellular Biochemistry.* 99(3): p. 922-935.
32. **Hewison, M., Burke, F., Evans, K.N, Lammas, D.A.** (2007). Extra-renal 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in human health and disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 103(3-5): p. 316-321.
33. **Kaseda, R., Hosojima, M., Sato, H.** (2011). Role of Megalin and Cubilin in the Metabolism of Vitamin D₃. *Therapeutic Apheresis and Dialysis.* 15: p. 14-17.
34. **Holick, M.F.** (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 80(6): p. 1678S-1688S.

35. **Holick, M.F.** (2002). Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 9(1): p. 87-98.
36. **Grant, W.B. and Holick, M. F.** (2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative Medical Review*. 10(2): p. 94-111.
37. **Heaney, R.P, Dowell, M.S., Hale C.A.** (2003). Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*. 22(2): p. 142-146.
38. **Holick, M.F.** (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American journal of clinical nutrition*. 79(3): p. 362-371.
39. **Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D.** (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*. 40(4): p. 1109-1151.
40. **Bouillon, R., Van Schoor, N.M., Gielen, E.** (2013). Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 98(8): p. E1283-E1304.
41. **Cancer, I.A.f.R.O.** (2008). Vitamin D and cancer. *IARC Working Group Reports, Vol. 5*. Lyon: IARC.
42. **Kupferschmidt, K.** (2012). Uncertain verdict as vitamin D goes on trial. *American Association for the Advancement of Science*. p. 1476-1478
43. **Rosen, C.J., Adams, J.S., Bikle, D.D., Black,D.M.** (2012). The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 33(3): p. 456-492.
44. **Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L.** (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews*. 29(6): p. 726-776.
45. **Bonillon, R. and Eelen, G.** (2006). Vitamin D and cancer, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 102: p. 156-162.
46. **Ong, J.S., Cuellar-Partida. G., Lu, Y.** (2016). Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *International Journal of Epidemiology*. 45(5): p. 1619-1630.
47. **Vaughan-Shaw, P.G., O'sullivan, F., Farrington., S.M.** (2017). The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 116(8): p. 1092-1110.

48. **McCullough, M.L., Zoltick, E.S., Weinstein, S.J.** (2019). Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *Journal of the National Cancer Institute*. 111(2): p. 158-169.
49. **Bauer, S.R., Hankinson, S.E., Bertone-Johnson, E.R.** (2013). Plasma vitamin D levels, menopause, and risk of breast cancer: dose-response meta-analysis of prospective studies. *Medicine*. 92(3): p. 123.
50. **Gilbert, R., Martin, R.M., Beynon, R., Harris, R.** (2011). Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes & Control*. 22(3): p. 319-340.
51. **Ahn, J., Peters, U., Albanes, D., Purdue, M.P.** (2008). Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 100(11): p. 796-804.
52. **Shui, I.M., Mucci, L.A., Kraft, P., Tamimi, R.M.** (2012). Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin d, and risk of lethal prostate cancer: A prospective nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*. 104(9): p. 690-699.
53. **Kampman, M., Wilsgaard, T. and Mellgren, S.** (2007). Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *Journal of Neurology*. 254(4): p. 471-477.
54. **Chen, S., Glenn, D.J., Ni, W., Grigsby, C.L., Olsen, K.** (2008). Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension*. 52(6): p. 1106-1112.
55. **Chen, S., Law, C.S., Grigsby, C.L., Olsen, K., Hong, T.T.** (2011). Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*. 124(17): p. 1838-1847.
56. **Gardner, D.G., Chen, S. and Glenn, D.J.** (2013). Vitamin D and the heart. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 305(9): p. R969-R977.
57. **Uysal, S., Kalayci, A. and Baysal, K.** (1999). Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatric Cardiology*. 20 (4): p. 283-286.
58. **Brøndum-Jacobsen, P., Benn, M., Jensen, G.B.** (2012). 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 32(11): p. 2794-2802.
59. **Zhou, C., Lu, F., Cao, K., Xu, D.I., Goltzman, D., Miao, D.** (2008). Calcium-independent and 1, 25 (OH) 2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney International*. 74(2): p. 170-179.

60. **Bikle, D.D.** (2012). Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 13(1): p. 3-19.
61. **Teichert, A.E., Elalieh, H., Elias, P.M., Welsh, J.E.** (2011). Overexpression of Hedgehog Signaling Is Associated with Epidermal Tumor Formation in Vitamin D Receptor–Null Mice. *Journal of Investigative Dermatology*. 131(11): p. 2289-2297.
62. **S Mason, R. and Reichrath, R.** (2013). Sunlight vitamin D and skin cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 13(1): p. 83-97.
63. **Eyles, D.W., Smith, S., Kinobe, R., Hewison, M.** (2005). Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 29(1): p. 21-30.
64. **Eyles, D., Feron, F., Cui, X., Kesby, J.P., Harms, L.H.** (2009). Developmental vitamin D deficiency causes abnormal brain development. *Psychoneuroendocrinology*. 34: p. S247-S257.
65. **Holmøy, T. and Moen, S.** (2010). Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurologica Scandinavica*. 122: p. 88-92.
66. **McGrath, J.** (2001) Does ‘imprinting’ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Medical hypotheses*. 56(3): p. 367-371.
67. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
68. **Brooke, O. G., Brown, I. R., Bone, C. D., Carter, N. D., Cleeve, H. J., Maxwell, J. D., Winder, S. M.** (1980). Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *British Medical Journal*. 280(6216), p. 751-754.
69. **Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P.F.** (2008). Vitamin D deficiency in children and its management. Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 122(2): p. 398-417.
70. **Buckley, L., Guyatt, G., Fink, H.A., Cannon, M.** (2017). American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-Induced osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 69(8): p. 1521-1537.
71. **Lips, P., Cashman, K.D.** (2019). Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*. 180(4): p. P23-P54.

72. **Bouillon, R. and Carmeliet, G.** (2018). Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 32(5): p. 669-684.
73. **Wacker, M. and Holick, M.F.** (2013). Vitamin D—effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 5(1): p. 111-148.
74. **Ross, A.C., Manson, J.A.E., Abrams S.A., Brannon, P.M., Clinton, S.K., Durazo-Arvizu, R.A.** (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin d from the institute of medicine: What clinicians need to know. *The Journal Clinic Endocrinology and Metabolism*. 96: p. 53-58.
75. **Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L.** (2011). Tolerable upper intake levels: Calcium and vitamin D, in Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *National Academies Press (US)*. p. 83-94
76. **Valcour, A.,Blocki, F., Hawkins, D.M.** (2012). Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 97(11): p. 3989-3995.
77. **LeBoff, M.S., Kohlmeier, L., Hurwitz, S., Franklin, J., Wright, J.** (1999) . Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *The Journal of the American Medical Association*. 281(16): p. 1505-1511.
78. **Garg, M., Tandon, N., Marwaha, R.K.** (2014). The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clinical Endocrinology*. 80(1): p. 41-46.
79. **Cauley, J.A.** (2010). Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *Journal of Bone and Mineral Research*. 25(3): p. 545-553.
80. **Maxwell, M.H. and Kleeman, C.R.** (1962). Clinical disorders of fluid and electrolyte Metabolism. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. p. 512-523
81. **Brown, E.M.** (1999). Physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *The American Journal of Medicine*. 106(2): p. 238-253.
82. **Riccardi, D., Hall, A.E., Chattopadhyay, N.** (1998) Localization of the extracellular Ca²⁺/polyvalent cation-sensing protein in rat kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 274(3): p. F611-F622.
83. **Brown, E.M. and MacLeod, R.J.** (2001). Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiological Reviews*. 81(1): p. 239-297.

84. **Matikainen, N., Pekkarinen, T.** (2021). Physiology of Calcium Homeostasis: An Overview. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 50(4): p. 575-590.
85. **Carmeliet, G., Van Cromphaut, S., Daci, E.** (2003). Disorders of calcium homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 17(4): p. 529-546.
86. **Holick, M.F.** (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*. 357(3): p. 266-281.
87. **Hoenderop, J.G., Nilius, B. and Bindels, R.J.** (2005). Calcium absorption across epithelia. *Physiological Reviews*. **85**(1): p. 373-422.
88. **Bronner, F., Pansu, D. and Stein, W.D.** (1986). An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 250(5): p. G561-G569.
89. **Amanzadeh, J. and Reilly, R.F.** (2006). Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2(3): p. 136-148.
90. **Alizadeh Naderi, A.S. and Reilly, R.F.** (2010). Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nature Reviews Nephrology*. 6(11): p. 657-665.
91. **Gattineni, J. and Baum, M.** (2012). Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatric Nephrology*. 27(9): p. 1477-1487.
92. **Farrow, E.G. and White, K.E.** (2010). Recent advances in renal phosphate handling. *Nature Reviews Nephrology*. 6(4): p. 207-217.
93. **Tenenhouse, H.S.** (2005). Regulation of phosphorus homeostasis by the type iia na/phosphate cotransporter. *Annual Review of Nutrition*. 25: p. 197.
94. **Berndt, T.J., Schiavi, S. and Kumar, R.** (2005). "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 289: p. 1170-1182
95. **Kurniawan, M.R., Prasetyo, R.V.** (2021). Fibroblast Growth Factor 23 in Children with Chronic Kidney Disease. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 15(2). p. 2943-2949
96. **Wesseling-Perry, K.** (2010). FGF-23 in bone biology. *Pediatric Nephrology*. 25(4): p. 603-608.
97. **Jubiz, W.** (1972) Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *The Journal of Clinical Investigation*. 51(8): p. 2040-2046.

98. **Bergwitz, C. and Jüppner, H.** (2010). Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annual Review of Medicine*. 61: p. 91-104.
99. **Holick, M.F.** (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*. 116(8): p. 2062-2072.
100. **Jakób, A., Bryjak, J., Wójtowicz, H., Illeová, V., Annus, J. and Polakovič, M.** (2010). Inactivation kinetics of food enzymes during ohmic heating. *Food chemistry*, 123(2), 369-376.
101. **Biasutti, Abuin, E.B., Silber, J.J.** (2008) Kinetics of reactions catalyzed by enzymes in solutions of surfactants. *Advances in Colloid and Interface Science*. 136(1-2): p. 1-24.
102. **Kaplan, M.M.** (1972). Alkaline phosphatase. *Gastroenterology*. 62(3): p. 452-468.
103. **Clubb, J.S., Neale, F.C. and Posen, S.** (1965). The behavior of infused human placental alkaline phosphatase in human subjects. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 66(3): p. 493-507.
104. **Clark Jr, L.C. and Beck, E.** (1950). Plasma "alkaline" phosphatase activity: I. Normative data for growing children. *The Journal of Pediatrics*. 36(3): p. 335-341.
105. **Özgürtaş, T. and Kutluay, T.** (2001). Yeni kemik markırları ve klinik kullanımları. *Gata Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD. Klinik Tıbbi Bilimleri*. p. 523-527.
106. **Phan, T., Xu, J. and Zheng, M.** (2004). Interaction between osteoblast and osteoclast: impact in bone disease. *Histology and Histopathology*. (19): 1325-1344
107. **Yamada.** (2008). Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clinical Endocrinology*. 69(2): p. 189-196.
108. **Brown, E.** (1982). PTH secretion in vivo and in vitro. *Regulation by Calcium and Other Secretagogues*. p. 130-150.
109. **Brown, E. and Hebert, S.** (1997). Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone*. 20(4): p. 303-309.
110. **Brown, E.M. and Hebert, S.C.** (1996). A cloned extracellular Ca²⁺-sensing receptor: Molecular mediator of the actions of extracellular Ca²⁺ on parathyroid and kidney cells? *Kidney International*. 49(4): p. 1042-1046.

111. **Pollak, M.R.** (1993). Mutations in the human Ca^{2+} -sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell*. 75(7): p. 1297-1303.
112. **Pollak, M.R.** (1994). Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *The Journal of Clinical Investigation*. 93(3): p. 1108-1112.
113. **Hatun, Ş., Ozkan, B., and Bereket, A.** (2011). Vitamin D deficiency and prevention: *Turkish experience*. *Acta Paediatrica*. 100(9): p. 1195-1199.
114. **Sözen, T.** (2003). *D hormonu: Güncel gelişmeler*. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 42(1): p. 14-27.
115. **Mora, S. and Gilsanz, V.** (2003). Establishment of peak bone mass. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 32(1): p. 39-63.
116. **Saggese, G.** (2015). Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *European Journal of Pediatrics*. 174(5): p. 565-576.
117. **Özkan, B., Karagüzel G.** (2014). Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma. Saka N, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşa, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri: p. 183-9.
118. Bakanlık, T.S., *Bebeklerde D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Geliştirilmesi Programı*: <http://www.saglik.gov.tr>. 2005, TR/belge/1-11576/bebeklerde-dvitaminiyetersizliginin-onlenmesi-ve-kemik-.html.
119. **Ozkan, B., Doneray, H., Karacan, M., Vançelik, S., Yıldırım, Z. K., Ozkan, A., Aydın, K.** (2009). Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *European journal of pediatrics*, 168(1), 95-100.
120. **Doğan, E. and Sevinç, N.** (2021). Türkiye’de Batı Karadeniz bölgesindeki çocukların D vitamini düzeyleri. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 14(1): p. 1-10.
121. **Türe, E., Müderrisoğlu, S., Acı, R., Çubukçu, M.** (2020). Adölesan ve çocuklarda D vitamini düzeylerinin yaş, cinsiyet ve mevsimsel özelliklere göre değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*. 20(2): p. 380-386.
122. **Celep, G. and Durmaz, Z.** (2021). Bir halk sağlığı sorunu: çocuk sağlığı izleminde D vitamini. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 14(1): p. 63-70.
123. **Mallet, E.** (2014). Vitamin D status in 6-to 10-year-old children: a French multicenter study in 326 children. *Archives de Pediatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie*. 21(10): p. 1106-1114.
124. **Lapatsanis, D., Moulas, A.** (2005) Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcified tissue international*. 77(6): p. 348-355.

125. **Cantorna, M.T.** (2006). Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*. 92(1): p. 60-64.
126. **Holick, M.F.** (2012). Vitamin D: extraskeletal health. *Rheumatic Disease Clinics*. 38(1): p. 141-160.
127. **Tuba, Ü.** (2012). Serum 25 (OH) D vitamin düşüklüğü çocukluk çağı pnömonileri için bir risk faktörü müdür? *Dicle Tıp Dergisi*. 39(4): p. 531-535.
128. **Wayse, V.** (2004) Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *European journal of clinical nutrition*. 58(4): p. 563-567.
129. **Liang, L.** (2010). Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency among healthy infants and young children in Sacramento, California. *European journal of pediatrics*. 169(11): p. 1337-1344.
130. **Demiral, M., Sırmagül, B. and Kirel, B.** (2016). Endokrin polikliniğine başvuran çocuklarda D vitamini düzeyleri. *Güncel Pediatri*. 14(2): p. 60-66.