

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK NÖROLOJİK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA
VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN GÖRÜLME SIKLIĞI VE
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLİ OLAN FAKTÖRLER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Güneş IŞIK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yaşar DOĞAN**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal Yılmaz

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Yaşar DOĞAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında asistanlığım süresince eğitimime katkıları bulunan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ'a, bölüm hocalarım Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN'e, Prof. Dr. Saadet AKARSU'ya , Doç. Dr. Mehmet KILIÇ'a, Doç. Dr. Erdal TAŞKIN'a, Doç. Dr. Yaşar ŞEN'e, tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Yaşar DOĞAN'a, örneklerin çalışılmasındaki katkılarından dolayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalından Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personelimize, intern doktor arkadaşlarıma ve hayatım boyunca manevi desteklerini ve sevgilerini hep hissettiğim biricik aileme teşekkürler.

FÜBAP Proje No: 2115 FÜBAP tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Vitamin D yetersizliği ve rikets, esas olarak büyüyen organizmada kemik dokunun yetersiz mineralizasyonuna neden olan metabolik kemik hastalığıdır. Vitamin D'nin en önemli fizyolojik fonksiyonu; bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak, paratiroid hormon ile birlikte kalsiyum/fosfor düzeyini normal fizyolojik aralıkta tutmak ve en uygun kemik mineralizasyonu, metabolik ve nöromuskuler fonksiyonu sağlamaktır.

Serebral palsi, konvulziv bozukluklar, spina bifida, miyopatiler gibi nörolojik ve nöromuskuler hastalıklarda hareket kısıtlılığı, azalmış güneş ışığı, çiğneme ve yutma fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak oluşan beslenme bozuklukları, kalsiyum alımının azalması, antikonvulzan kullanımı çocukluk yaş grubunda vitamin D eksikliği ve osteopeniye neden olmaktadır.

Bu çalışmada kronik nörolojik hastalığı olan çocuklarda vitamin D eksikliğinin görülme sıklığı ve gelişimi üzerine etkili olan faktörleri araştırmak amaçlandı. Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran 1-18 yaş arasındaki kronik nörolojik problemi olan 100 çocuk hasta çalışma grubunu ve tamamen sağlıklı 30 çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma Haziran 2010-Aralık 2011 yıllarını kapsadı. Hasta grubunun 45 (%41,6)'i kız, 63 (%58,4)'ü erkekti. Kontrol grubunun 16 (%53,3)'sı kız, 14 (%46,7)'ü erkekti. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla vitamin D düzeyleri düşük ve PTH düzeyleri yüksek bulundu. Serum 25(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml altında olanlar vitamin D eksikliği; 21 ile 30 ng/ml arası olan olgular ise vitamin D yetersizliği olarak kabul edildi. Kontrol grubunun 21 (%70)'inde vitamin D düzeyi 21-30 ng/ml, 9 (%30)'unda 31 ng/ml ve üzerinde bulundu. Hasta grubunun 83 (%76,9)'ünde vitamin D düzeyi 20 ng/ml' nin altında, 17 (%15,7)'sinde 21-30 ng/ml, 8 (%7,4)'inde 31 ng/ml ve üzerinde bulundu. Kontrol grubunda raşitizm saptanmazken hasta grubunda 108 hastanın 9 (%8,3)'unda evre-1 rikets, 6 (%5,6)'sında evre-2 rikets, 2 (%1,9)'sinde evre-3 rikets saptandı.

Sonuç olarak kronik nörolojik problemi olan, antikonvulzan alan, yeterli beslenemeyen, günlük kalsiyum alımı yetersiz olan hastalarda serum vitamin D düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu hastalara profilaktik vitamin D başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik nörolojik hastalıklar, vitamin D, parathyroid hormone, rikets, profilaksi.

ABSTRACT

THE FREQUENCY OF VITAMIN D INSUFFICIENCY AND EFFECTIVE FACTORS IN THE DETERMINATION ON VITAMIN D INSUFFICIENCY IN CHILDREN WHO HAVE CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASE

Vitamin D insufficiency and rickets is a metabolic bone disease on growing organism which is characterized insufficient mineralization of bone. The most important physiological function of vitamin D is absorption of calcium and phosphorous in intestine, normalization and stabilisation of blood calcium and phosphorous levels in physiological range, provide appropriate mineralization of bone and provide metabolic and neuromuscular function.

Because of immobility, less of sun exposure, difficult chewing and difficult swallowing which causes inadequate nutrition, using of anticonvulsive drugs, insufficient intake of calcium cause vitamin D insufficiency and osteopenia in childhood age group who have neurologic and neuromuscular disease such as cerebral palsy, convulsive disorders, spina bifida, myopathy of muscle.

In this study it is purposed detection the frequency of vitamin D insufficiency and effective factors in the determination on vitamin D insufficiency in children who have chronic neurological disease. The study group included 100 cases who have chronic neurologic disease and the control group included 30 healthy child, both of two groups aged 1-18 years. The study was designed in general pediatric neurology clinic in University Hospital of Firat between June 2010 and December 2011. 45 (%41.6) of cases were females and 63 (%58.4) were males in study group. In control group 16 (%53.3) of cases were females and 14 (%46.7) were males. It is determined Vitamin D levels low and parathyroid hormone levels high in study group compared with control group. Serum 25(OH)D₃ levels lower than 20 ng/ml is classified vitamin D deficiency; serum 25(OH)D₃ levels which in 21-30 ng/ml is classified vitamin D insufficiency. In control group 21 (%70) of cases have higher than 21 and lower than 30 ng/ml vitamin D levels, 9 (%30) of cases have higher than 31 ng/ml vitamin D levels. In study group, 83 (%76.9) of cases have lower than 20 ng/ml vitamin D levels, 17 (%15.7) of cases have higher than 21 and lower than 30 ng/ml vitamin D levels and, 8 (%7.4) of cases have higher than 31 ng/ml vitamin D levels .

Rickets is not determined in control group but it is determined in study group which included 108 cases, 9 (%8.3) of them have level 1 rickets, 6 (%5.6) of them have level 2 rickets, 2 (%1.9) of them have level 3 rickets.

Consequently, in this study, children with chronic neurological disease have low vitamin D levels in blood, because of using anticonvulsive drugs, inadequate nutrition, insufficient calcium intake. The treatment of vitamin D prophylaxis should be done in these patient group.

Key words: Chronic neurological disease, vitamin D, rickets, parathyroid hormone, prophylaxis.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAFYASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Rikets Hastalığı ve Vitamin D'nin Tarihçesi	1
1.1.2. Vitamin D	3
1.1.2.1. Vitamin D'nin Yapısal Özellikleri	3
1.1.2.2. Vitamin D'nin Sentez, Fonksiyon ve Metabolizması	4
1.1.2.3. Parathormon, Kalsitonin ve Kalsiyum Sentez ve Fonksiyonları	
Parathormon	10
1.1.2.4. Fosfor ve Salınımı Üzerine Etkili Olan Faktörler	14
1.1.2.5. Serum Alkalen Fosfataz	14
1.1.3. Vitamin D Eksikliği (Rahitis)	16
1.1.3.1. Etyoloji	16
1.1.3.1.1. Antikonvulzan kullanımı	18
1.1.3.1.2. Nörolojik Hastalıklar ve Osteoporoz	20
1.1.3.2. Riketste Klinik ve Laboratuvar	22
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Katılımcıların Belirlenmesi	27
2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri	27
2.3. Serum Kalsiyum, Fosfor, Alkalen Fosfataz, Paratiroid Hormon, Vitamin D Düzeylerinin Ölçümü	28
2.3.1. Serum Ca Düzeyi	28
2.3.2. Serum P Düzeyi	28

2.3.3. Serum ALP Düzeyi	28
2.3.4. Serum Parathormon Düzeyi	28
2.3.5. Serum 25(OH)D Düzeyi	28
2.4. İstatistiksel Analizler	29
3. BULGULAR	30
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	44
6. EKLER	53
7. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1,25(OH)2D3'ün Sentezini Etkileyen Faktörler	8
Tablo 2. Bazı Gıdalardaki Vitamin D Miktarları	17
Tablo 4. Rikets evresine göre biyokimyasal bulgular	24
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	30
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda Ca, P,ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri	31
Tablo 7. Hastalık tipine göre vitamin D düzeyleri	31
Tablo 8. Hasta grubunda antikonvulzan kullanımının Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri üzerine etkisi	32
Tablo 9. Hasta grubunda hareket kabiliyetinin Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri üzerine etkisi	32
Tablo 10. Hasta grubunda günlük yeterli kalsiyum alımının Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri üzerine etkisi	33
Tablo 11. Kullanılan antikonvulzan türüne göre P, ALP düzeyleri	33
Tablo 12. Kullanılan antikonvulzan türüne göre Ca, PTH, vitamin D düzeyleri	34
Tablo 13. Vücut ağırlığı persentiline göre P, ALP düzeyleri	34
Tablo 15. Boy persentiline göre P, ALP düzeyleri	35
Tablo 16. Boy persentiline göre Ca, PTH, vitamin D düzeyleri	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Vitamin D Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	7
Şekil 2. 1,25(OH)2D3'ün Etki Mekanizması	9
Şekil 3. D vitamininin alınması, taşınması, metabolizması ve fonksiyonu	10
Şekil 4. Kalsiyum ve P Dengesini Etkileyen Faktörler	15
Şekil 5. 25(OH)D değerine göre D vitamini durumu	16
Şekil 6. Rikets fizik muayene bulguları	23
Şekil 7. Laboratuvar Bulguları ile Rikets Tiplerinin Ayırıcı Tanısı	26

KISALTMALAR LİSTESİ

ALP	: Alkalen Fosfataz
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Cr	: Kreatinin
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
Max	:Maximum
Mg	: Magnezyum
Min	: Minumum
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
N	: Örnekleme sayısı
p	: Anlamlılık düzeyi
P	: Fosfor
PTH	: Paratiroid hormon
PXR	: Pregnane X receptor
SD	: Standart deviasyon
SXR	: Steroid ve xenobiotic receptor
UV	: Ultraviyole
VA	: Vücut ağırlığı
VDR	: Vitamin D reseptörü
Vit	: Vitamin

1. GİRİŞ

Vitamin D eksikliğine bağlı rikets olguları, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Vitamin D yetersizliği ve rikets, esas olarak büyüyen organizmada kemik dokunun yetersiz mineralizasyonuna neden olan metabolik kemik hastalığıdır. Vitamin D çocuklarda kemiğin büyümesi ve gelişmesini, erişkinlerde ise kemik dokunun devamlılığı ile osteoporozun oluşmasını engeller. Çocuklarda besinsel vitamin D eksikliğinin en önemli sonucu riketstir. Vitamin D yetersizliği ise riketsin klinik semptom ve bulguları olmadan laboratuvar olarak vitamin D eksikliği olması ile tanımlanır (1).

Vitamin D' nin en önemli fizyolojik fonksiyonu; bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak, paratiroid hormon ile birlikte kalsiyum/fosfor düzeyini normal fizyolojik aralıkta tutmak ve en uygun kemik mineralizasyonu, metabolik ve nöromuskuler fonksiyonu sağlamaktır (2).

Serebral palsi, konvulziv bozukluklar, spina bifida, miyopatiler gibi nörolojik ve nöromuskuler hastalıklarda hareket kısıtlılığı, azalmış güneş ışığı, çiğneme ve yutma fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak oluşan beslenme bozuklukları, kalsiyum alımının azalması, antikonvulsan kullanımı çocukluk yaş grubunda vitamin D eksikliği ve osteopeniye neden olmaktadır (3).

Çocukluk dönemi nörolojik hastalıklar geniş bir hasta spektrumuna sahiptir. Bu çalışmada amaçlanan kronik nörolojik problemi olan hastalarda 25-OH vitamin D eksikliğine sebep olabilecek faktörleri, hangi nörolojik problemlili grupta vitamin D eksikliğinin ve hangi nörolojik problemi olan grupta rikets gelişim sıklığının daha fazla olduğunu belirlemek ve böylece hangi gruba profilaksi gerektiğini tespit etmektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Rikets Hastalığı ve Vitamin D'nin Tarihçesi

Çocuklarda gelişen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efesli Soranus (98–138) ve Bergamalı Galen (130–200) dir (4). O yıllarda kemik hastalıklardan korunmak için güneş altında dinlenme öneriliyordu. Rönesans devrinde rikets özellikle kuzey Avrupa ülkelerinde çok yaygındı. O yıllarda ressamlar tarafından yapılan hemen her resimde, dört köşe kafa, göğüste ve bacakta şekil bozuklukları,

sarkık karın, el bileklerinde genişleme, raşitik rozariler ve Harrison oluşu gibi başlıca raşitizm bulgularının dikkat çektiği bildirilmiştir (5).

XVII. yüzyılda İngiltere’de rikets o kadar yaygındı ki, o yıllarda hastalık evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin çocuklarda görülüyordu ve bu hastalığa İngiliz hastalığı deniyordu. Daniel Whistler 1648 yılındaki doktora tezinde riketsin açık bir şekilde tarifini yapmış ise de rikets konusunda geniş kapsamlı bilgi içeren ilk kitap Glisson’un “de Rachitides” adlı kitabıdır. Francis Glisson 1650 yılında Londra’da Latince olarak basılan bu kitabının başında, o zamana kadar bilinenlerden farklı olarak, riketsin ayrı bir hastalık olduğunu hemen hemen günümüzdeki klinik bulguları ile tarif etmiş ve rikets adının Yunancada bükülme, extremitelerde eğilme (twisted) anlamına gelen “Rhachitis” den geldiğini belirtmiştir. Bugün İngilizce Rickets denilen hastalığa Almancada rachitis, Fransızcada rachitisme adı verilir. Endüstri devrimi sırasında şehirlerde hava kirliliğinin başlaması ile birlikte güneş görmeyen sık yerleştirilmiş evlerde yaşayan fakir aile çocuklarında riketsin daha sık görüldüğü, buna karşın beslenmesi hiç de iyi olmayan taşrada yaşayan çocuklarda bu hastalığa rastlanmadığı bildirilmiştir (4, 6).

On dokuzuncu yüzyılın başlarında riketsin sadece diyetteki alım yetersizliğine bağlı olduğu zannediliyordu. 1822 yılında Polonyalı bir doktor olan Snadecki maddi durumu uygun olan anne ve babalara, riketsi olan çocuklarını şehir dışına götürüp orada uzun süre açık havaya bırakmalarını önerdi. Böylece, Snadecki riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının etkinliğini ilk kez vurgulamış oldu (7).

Palm 1890’da bu gözlemleri destekledi ve riketsin önlenmesinde sistemik güneş banyosu uygulamalarını başlattı. Huldschinsky ise 1919 yılında haftada 3 kez/1 saat olmak koşulu ile bir quartz lamba kullanarak ultraviyole (UV) ışın uygulaması yaparak, UV ışının rikets tedavisindeki yerini ve önemini kanıtı dayalı olarak gösterdi (8).

Mellanby 1918’de riketsin balık yağı kullanımı ile önenebileceğini gösterdi (7). Mc Collum ise balık yağında riketsi önleyen ve tedavi eden bu maddenin vitamin D olduğunu kanıtladı (7). Daha sonra Steenbock ve Black çeşitli bitkilerin (mayanın) UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden vitamin D2’ ye dönüşümünün sağlanarak böylece besinlerin antiraşitik özellik kazandığını gösterdi. Daha sonra vitamin D’nin

yapısı aydınlatıldı ve mayadan ucuz bir şekilde sentezlenen bitkisel vitamin D, standart 400 IU dozunda süte güçlendirmek maksadıyla ilave edildi. Süte vitamin D ilavesinin başlatılması ile birlikte endüstri devriminden sonra gittikçe artma gösteren nutrisyonel rikets sıklığında 1920'li yıllardan sonra özellikle ABD'de belirgin oranda bir azalma sağlandı. Daha sonra bu vitamin D'nin antiraşitik aktivitesinin deriden sentez edilen vitamin D'ye göre daha düşük olduğu gösterildi. Böylece bitkisel kaynaklı vitamin D, vit D2 ve hayvansal kaynaklı olan ise vit D3 olarak adlandırılmaya başlandı (7). 1960-1980'li yıllar arasında ikinci olarak, nutrisyonel rikets tanısı konulan vaka sayısında belirgin olarak artma saptandı. Bu dönemdeki rikets tanısı konulan vakalar daha çok deri rengi koyu olan, dinsel veya kültürel nedenlerle örtülü giyimi tercih eden veya vegeteryan anne bebeklerinden oluşuyordu. Bu çocuklar daha çok 35. paralelin kuzeyinde, hava kirliliğinin belirgin olduğu ülkelerde yaşayan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerdi. Bu dönemdeki nutrisyonel rikets epidemisi ise oral vitamin D3 uygulaması ile kontrol altına alınabildi. 1990'lı yıllardan günümüze kadar gelen sürede ise 3. kez nutrisyonel rikets tanısında belirgin bir artma saptandı. Bu dönemde ise ABD'de Afro-Amerikanların ve Hispaniklerin sadece anne sütü ile beslenen bebekleri en başta gelen risk grubunu oluşturuyordu. Ayrıca ev içinde yaşam, maternal vitamin D eksikliği, vitamin D intoksikasyonundan korkma, deri kanseri veya melanoma olma korkusu ile güneş ışığından korunma, vitamin D ile güçlendirilmiş besinlerin alınmaması bu dönemdeki rikets tanısındaki artmadan sorumlu tutulan risk faktörleri arasında sayılmaktadır (8).

1.1.2. Vitamin D

1.1.2.1. Vitamin D' nin Yapısal Özellikleri

Vitaminler, organizmada sentez edilemeyip besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan ve enzim reaksiyonlarında bir kofaktör gibi görev yapan bileşiklerdir. Vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir. Vitaminler, dokuda depolanma kapasiteleri, vücut sıvılarındaki dağılımları, dayanıklılıkları ve çözünürlüklerine göre yağda ve suda eriyen

vitaminler olarak iki grupta sınıflandırılır. Vitamin D yağda eriyen vitaminlerdendir (9).

Kolekalsiferol, güneş ışığı ile deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenmekte ve etkisini hücredeki reseptörüne bağladıktan sonra messenger RNA'yı arttırarak göstermektedir. Yaygın olarak bu bileşik vitamin D olarak bilinmesine karşın, bu özelliklerden dolayı son zamanlarda vitamin D'nin vitamin gibi etki etmediği ve hormonlara benzer yapıda olduğu düşünülmektedir (10). Vitamin D yapısal olarak steroid hormonlara benzer ve siklopentanoperhydrofenanthrene halkasından derive olur. Gerçek anlamda steroid olarak kabul edilmez çünkü dört halka yapıları bulunmaz. Steroidler yapılarında üç adet altı karbonlu hekzan ve bir adet beş karbonlu pentan halkasından oluşan siklopentanoperhydrofenanthrene (steran) halkası bulundurur, yapılarında bulunan izopren birimleri halkalaşmıştır, on yedi karbondan oluşan steran halka sisteminde halkalar A, B, C, D olarak isimlendirilir. Steroidlerde B halkası kapalıyken, vitamin D' de bu halka açıktır. Otuzdan fazla vitamin D metaboliti bildirilmekle birlikte çoğunluğu inaktif bileşiklerdir (11).

1.1.2.2.Vitamin D'nin Sentez, Fonksiyon ve Metabolizması

Vücuttaki vitamin D'nin %85 kadarı deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole B ışını etkisiyle oluşurken, %15'i ise diyetten sağlanır. Beyaz ırktan bir insanın bir santimetre karelik derisinde, güneş ışınları etkisiyle yaklaşık olarak saatte altı ünite vitamin D yapılabilir. Günlük vitamin D ihtiyacını karşılayabilmek için sadece yanakları açık olan bir bebeğin üç dört saat güneş ışığında kalması bile yeterlidir (12). Dünya Sağlık Örgütü çocuklarda optimum kemik gelişimi için günlük vitamin D gereksinimini 400 IU olarak belirlemiştir (8).

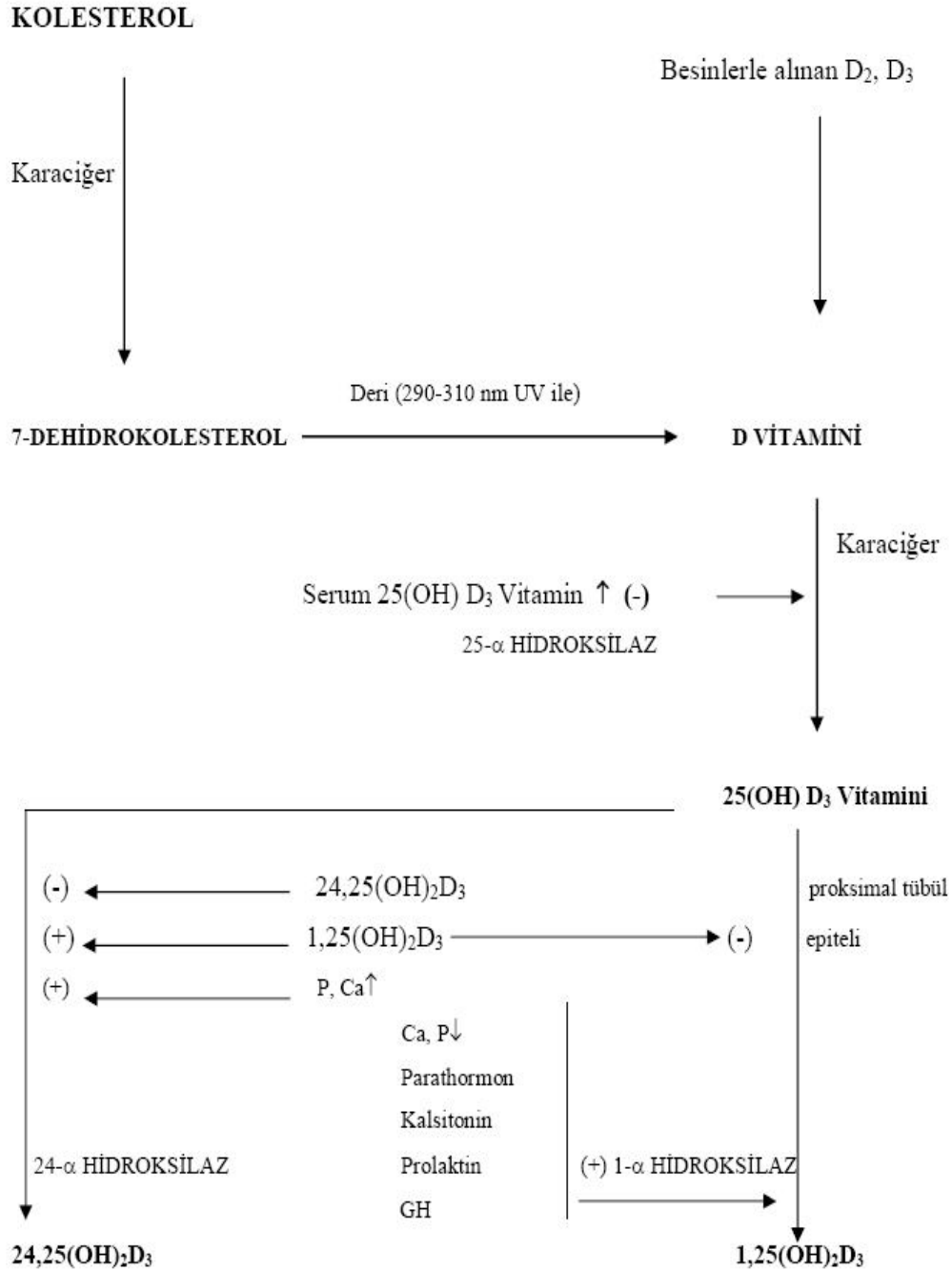
Vitamin D kaynakları: bitkisel kaynaklı vitamin D; D2: ergokalsiferol ve hayvansal kaynaklı vitamin D; D3: kolekalsiferoldür. Normal koşullarda insan vücudunda bulunan vitamin D'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı, deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörler etki eder. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-315 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden vitamin D sentez edilir. Deri hücrelerinde sentezlenen D3 vitamini, hücre dışı alana ve oradan dermal kapiller yatağa geçer. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce

previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla vitamin D'ye dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışığı, previtamin D'yi parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden vitamin D toksisitesine yol açmadığını izah eder (12) .

Kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) safra tuzlarının yardımı ile ince barsağın üst kısımlarından emilip, primer olarak şilomikron fraksiyonu içinde lenfatik sistem yoluyla kana karışır ve "D-binding protein"e bağlanarak karaciğere taşınır. Bir $\alpha 2$ glikoprotein olan ve transkalsiferin adı verilen bu taşıyıcının karaciğerde yapıldığı ve vitamin D ile beraber diğer iki metabolitini de taşıdığı bildirilmektedir. Vitamin D2, yapısal olarak 22 ve 23. karbonlarında çift bağ ve 24-metil grubunun olması ile vitamin D3'ten ayrılır. Vitamin D3'ün biyolojik olarak 2- 3 kat daha aktif olduğu gösterilmiştir. Vitamin D3 deride oluşumu dışında sentetik olarak da elde edilebilmektedir. Vitamin D2, bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D2, D3 vitaminine göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenir (13). Vitamin D besinlerle alınabildiği gibi vücut içerisinde de üretilmektedir. Vitamin D sentezi açısından cam arkasından güneşlenmenin yararı yoktur çünkü pencere camından dalga boyları 313 nm'den düşük olan ışınlar geçemez. Örtünme ya da güneşli ortamlarda bulunmama, güneş koruyucu kremlerin kullanılması vitamin D sentezini azaltmaktadır (11).

Fotolitik reaksiyonda UV ışınlarının etkisiyle, provitamin D'nin B halkasındaki 9-10 numaralı karbonlar arasındaki bağ kırılarak previtamin D3 oluşur. Previtamin D3 vücut sıcaklığında vitamin D3'e dönüşür. Vitamin D3 previtamin D3'e göre, vitamin D transport proteinine daha yüksek afinite gösterir. Bu nedenle previtamin D3 deride kalır. Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışığının deriye ulaştığı zenith açısıdır. Bu açıdaki artma Ultraviyole B (UVB) fotonlarının daha uzun yol katetmelerine (daha oblik) neden olmakta bu da kış aylarında (Kasım-Mart) >35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki vitamin D sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır (14). Güneş ışığına maruz kalma miktarı vitamin D3'ün serum seviyesini etkilediğinden yaz aylarında daha fazla vitamin D üretilir. Bununla birlikte vitamin D

zehirlenmelerinden koruyucu bir mekanizma olarak güneş ışığına aşırı maruz kalınması durumunda, previtamin D₃ vitamin D₃'e dönüşmekten çok, biyolojik olarak inaktif olan formlara (lumisterol, takisterol) dönüştürülür. Biyolojik olarak inaktif olan vitamin D₃'ün etkilerini gösterebilmesi için aktif formlarına dönüşmesi gereklidir. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde 25 Hidroksilaz (CYP27A1, CYP2C11, CYPA4 olarak da bilinir), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda CYPA4 ile gerçekleşir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D'nin, 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir. 1 alfa-hidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır (7). Bu enzimler sitokrom p450 enzim ailesine aittir. İlk basamak karaciğer mikrozomlarında gerçekleşen 25-hidroksilasyon basamağıdır. Az miktarda barsak ve böbrek gibi organlarda da 25-hidroksilasyon oluşabilir (11). 25(OH)D, vitamin D'nin dolaşımında en fazla bulunan formudur. Vitamin D'nin kandaki ana metaboliti olan 25(OH)D₃'ün serum düzeyi vücuttaki vitamin D deposunun en iyi göstergesidir. Plazma 25(OH)D₃ düzeyi vitamin D sentezinin ana belirleyicisidir; düşük düzeyleri vitamin D oluşumunu artırırken, yüksek düzeyler inhibe eder (4). Vitamin D'nin ikinci hidroksilasyon basamağını, böbrek proksimal tübül mitokondrileri gerçekleştirir. 25(OH)D₃, en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH)₂D₃'ye kalsiyum katalizörlüğünde moleküler oksijen ve redükte primidin nükleotidleri aracılığıyla dönüşür. Üretilen 1,25(OH)₂D₃ biyolojik etkisini, nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. VDR'nin 1,25(OH)₂D₃ için afinitesi, diğer vitamin D metabolitleri için olan afiniteden üç kat daha fazladır. VDR birçok hücre ve dokuda bulunur ve moleküler etkisi en çok mineral iyon homeostazında yer alan dokularda çalışılmıştır (15). Parathormon (PTH) proksimal tübülüs hücrelerinde 1,25(OH)₂D₃ sentezini sağlar. PTH aracılığıyla hücre zarındaki adenil siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde cAMP artar. Böylelikle cAMP bağımlı özel bir protein kinazı aktive olarak 1 alfa-hidroksilaz enzim aktivesini artırır (11). Vitamin D sentez basamakları ve basamaklar üzerine etkili faktörler Şekil 1 ve Tablo 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Vitamin D Metabolizmasını Etkileyen Faktörler (12)

$1,25(OH)_2D_3$ kana salınarak kemik doku, böbrek ve barsak gibi hedef dokulara taşınır; bu dokulardaki reseptörlerine bağlanarak mRNA sentezini ve protein translasyonunu uyarır ve böylece hormonun biyolojik etkileri ortaya çıkar (11). $1,25(OH)_2D_3$ 'ün temel hormonal fonksiyonu kalsiyum (Ca) ile fosforun (P) barsaklardan emilimini sağlamak ve PTH'un uyardığı osteoklastik kemik rezorbsiyonuna yardımcı olmaktır. Barsak mukoza epiteline gelen $1,25(OH)_2D_3$

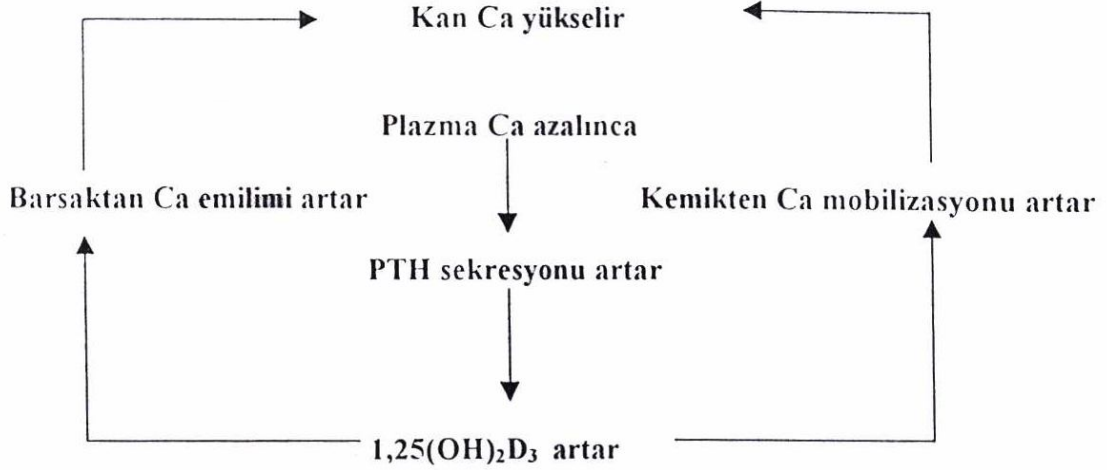
sitozolde bulunan reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada Ca bağlayan protein mRNA'nın yapılmasını sağlar.

Tablo 1. 1,25(OH)2D3'ün Sentezini Etkileyen Faktörler (11)

Artıranlar	Azaltanlar
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1, 25(OH)2D3 yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübüldeki Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

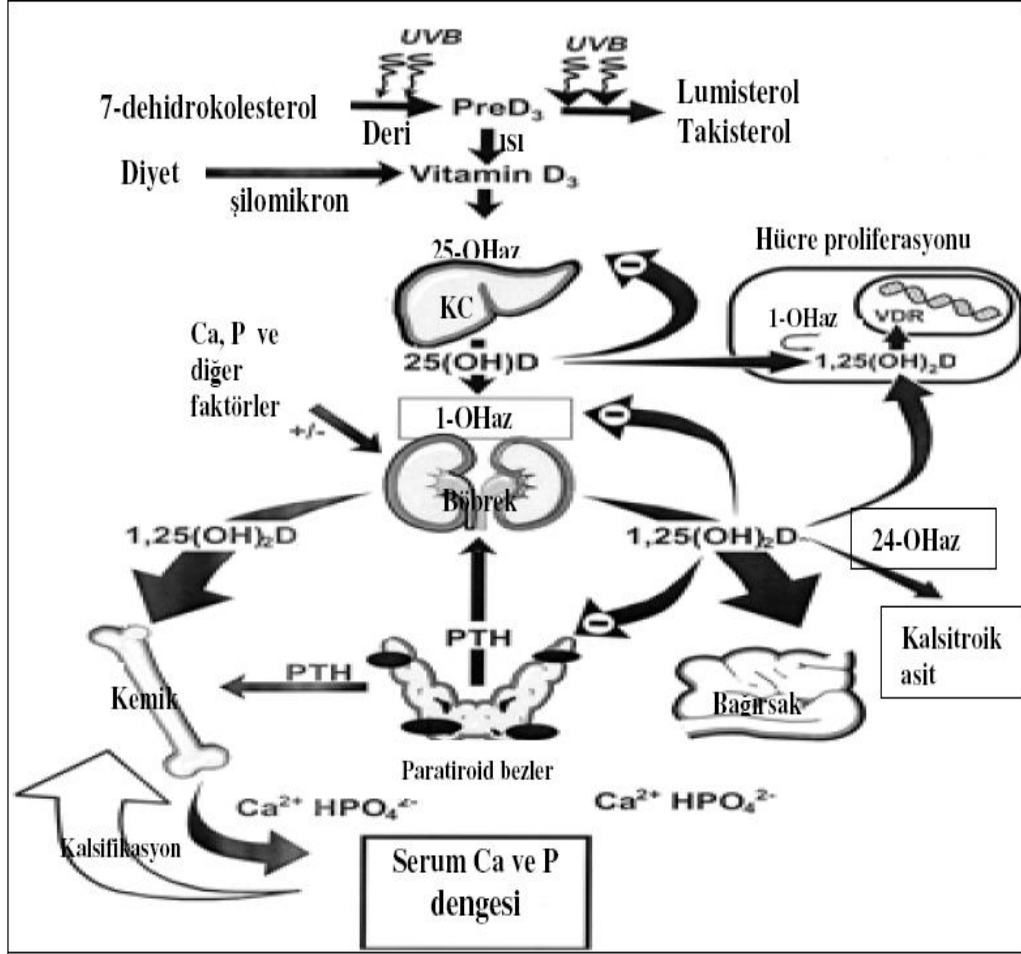
Bu spesifik mRNA yardımıyla barsak mukoza hücresinde sentez edilen Ca bağlayan protein, Ca'un barsaktan kana geçişini düzenler. Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda 1,25(OH)2D3 enjeksiyonundan yarım saat sonra barsak mukoza epiteli fırçamsı kenarlarında ALP ve Ca bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu kalsiyum emiliminin arttığı gösterilmiştir. 1,25(OH)2D3 kemikte osteoklast benzeri hücrelerin aktivitelerini arttırırken, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitelerini baskılar (12). 1,25(OH)2D3'ün Ca'un kemikten rezorbsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığı gerekmele birlikte, PTH eksikliği durumlarında, farmakolojik dozlarda 1,25(OH)2D3'ün kemik rezorbsiyonu uyarabildiği gösterilmiştir. 1,25(OH)2D3 ve diğer vitamin D metabolitlerinin kemik metabolizması üzerine etkileri güncelliğini koruyan bir tartışma konusudur (10). 1,25(OH)2D3'nin kemik hücrelerine etkisinin direkt olarak mı, yoksa mineralizasyon için yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak mı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Vitamin D eksikliği bulunan ratlarda ve vitamin D reseptörü bulunmayan insanlardaki son çalışmalar azalmış vitamin D sekresyonu veya etkisine rağmen mineralizasyonun normal olarak devam ettiğini göstermiştir. Bu da 1,25(OH)2D3'ün etkisinin iskelet mineralizasyonunu doğrudan uyararak değil, kemik rezorbsiyonu yanı sıra Ca ve P'un barsaktan absorpsiyonlarını arttırarak normal kan Ca ve P seviyelerini sağlayarak olduğunu düşündürmektedir (8). 1,25(OH)2D3'ün böbreklerde Ca ve P tutulumuna direk olarak etki edip etmediği bilinmemektedir. Plazma kalsiyumu düşünce PTH sekresyonu artar böylece 1,25(OH)2D3 yapımı

artar, bir taraftan barsaktan Ca emilimi artarken diğer taraftan kemikten kalsiyum mobilizasyonu artar, her ikisinin ortak etkisiyle kan Ca düzeyi yükseltilir. 1,25(OH)2D3 azaldığında fosfatürinin artması yükselen PTH yüzeyi ile açıklanır. Kanda 1,25(OH)2D3 artınca böbrek tübülüs hücrelerinden P reabsorbsiyonu artar (10). 1,25(OH)2D3'ün etki yerleri ve mekanizmaları Şekil 2 ve 3'te görülmektedir.



Şekil 2. 1,25(OH)2D3'ün Etki Mekanizması (11)

1,25(OH)2D3'ün 24-hidroksilaz enzimini stimüle ederek 24,25(OH)2D3 oluşumunu sağlama ve 1 alfa-hidroksilaz enzimini inhibe ederek 25(OH)D3'ün 1,25(OH)2D3'e dönüşümünü azaltma gibi renal vitamin D metabolizması üzerinde önemli etkileri vardır. Ayrıca 1,25(OH)2D3 PTH'un sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder (11). 1,25(OH)2D3 reseptörleri, barsak mukoza epitel hücresi dışında deri, beyin, pankreasın beta hücreleri, kemik doku (osteoblastlar), kemik iliği (monosit, makrofaj ve megakaryosit), over, testis, plasenta, timus ve meme dokusu duktulus epitelyum hücrelerinde de tespit edilmiştir (4, 11). 1,25(OH)2D3'ün tümör hücrelerin proliferasyonunu inhibe edip, farklılaşmasını stimüle ettiği, insülin sekresyonunu arttırdığı ve meme duktus epitel hücrelerindeki reseptörlerini etkileyerek süte Ca geçişini sağladığı gösterilmişse de bağırsak epitel hücresi dışındaki bu 1,25(OH)2D3 reseptörlerinin klinik önemleri günümüzde henüz bilinmemektedir (4, 10).



Şekil 3. D vitamininin alınması, taşınması, metabolizması ve fonksiyonu (16)

Vitamin D eksikliğine bağlı ricketste myelofibrozis oluşması ve tedaviden sonra düzelmesi vitamin D ile hemopoetik sistem arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bundan PTH'un sorumlu olduğunu düşünen araştırmacılar da vardır (2). Böbrekte üretilen diğer bir metabolit 24-hidroksilasyon sonucu oluşan 24, 25(OH)2D3 olup, osteoid dokuda kalsiyum fosfat apatit kristallerini çöktürerek kan Ca'unu düşürdüğü sanılmaktadır (10).

1.1.2.3. Parathormon, Kalsitonin ve Kalsiyum Sentez ve Fonksiyonları

Parathormon

Paratiroid bezi embriyonal hayatta 3. ve 4. faringeal keseciklerin endodermal yapraklarından gelişir. PTH, paratiroid bezlerden salgılanan 9,5 kD ağırlığında 84 aminoasitten oluşan, Ca ve P metabolizmasında önemli etkilere sahip polipeptid yapılı bir hormondur. İnsanlarda PTH geni insülin ve kalsitonin genlerine yakın olup 11p15 bölgesinde lokalizedir (17). PTH'un sentez ve sekresyonunda majör rolü dolaşımdaki Ca konsantrasyonu oynar. PTH ve Ca arasında sigmoidal ters bir ilişki

vardır. Ancak çok yüksek Ca düzeylerinde bile PTH salgılanması tam olarak baskılanamaz (11). Kalsiyuma benzer şekilde magnezyum (Mg) düzeyi ile PTH salgısı arasında ters bir ilişki olmakla birlikte kronik hipomagnezemi vakalarında PTH salınımı azalmaktadır (18). Kan Ca ve Mg düzeyleri dışında dopamin, histamin, serotonin, somatostatin, prolaktin, glukogan, kortizol, prostaglandinler, kalsitonin ve çeşitli katekolaminler de PTH salınımında etkilidir. Bunların birçoğunun etki şekli ve önemi bilinmemekle birlikte bazılarının iyonize Ca düzeyi üzerinden etkili olduğu bildirilmektedir (19). PTH hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığı ile başlıca etkilerini böbrek ve kemik üzerinde gösterir (16). PTH'un en önemli fonksiyonu, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ile kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu artırarak hipokalsemiyi önlemektir. Böbrek üzerindeki etkileri; Ca reabsorpsiyonunu arttırmak, sodyum, fosfat ve bikarbonat reabsorpsiyonunu inhibe etmek, 1 alfa-hidroksilaz enzim aktivitesini uyararak 1,25(OH)2D3 yapımını arttırmaktır. Yüksek PTH düzeyleri bilinmeyen bir mekanizmayla aminoasidüriye sebep olmaktadır. PTH ayrıca 1,25(OH)2D3 sekresyonunu artırarak indirek olarak barsaktan Ca absorpsiyonunu arttırmaktadır (11).

Kalsitonin

Tiroid parafoliküler hücrelerinden sekrete edilen ve 32 aminoasid içeren peptid yapıda bir hormondur. Salınımını ekstraselüler Ca düzeyi belirler. Hiperkalsemi durumunda kalsitonin sentezi uyarılarak kemikten Ca ve P mobilizasyonu engellenir. Meduller tiroid karsinom gibi kalsitonin sekresyonunun çok arttığı durumlarda dahi hipokalsemi gelişmesi çok nadirdir (19).

Kalsiyum

İnsan vücudunda yaklaşık 1 kg Ca bulunur. Tüm vücut Ca'unun %99'u kemiklerde amorf kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1'lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (koagülasyon, endokrin sekresyon ve enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Kemikler vücuda mekanik destek sağlaması yanı sıra kalsiyum deposu görevi görür. Serumda bulunan Ca'un %50'si iyonize halde bulunurken %40'ı proteinlere, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlı bulunur. Proteine bağlı Ca'un %80-90'ı albümine bağlıdır. Bir gram albümin 0,8 mg/dl Ca bağlar (20). Serum Ca konsantrasyonu süt çocukluğu

döneminde 8,8-10,8 mg/dl arasında değişir. Diyetle alınan Ca'un %20-30'u duedonum ve jejunumun üst kısmından emilir. Ca'un ana besin kaynakları süt, süt ürünleri ve yeşil yapraklı bitkilerdir. Anne sütünde 34 mg/dl, inek sütünde 120 mg/dl ve endüstriyel mamalarda ortalama 60 mg/dl Ca bulunur. Ca düzeyi düşük olmasına rağmen, Ca/P oranının iki olması ve laktoz içermesi nedeniyle anne sütünden Ca Emilimi yüksek orandadır. Günlük Ca ihtiyacı; süt çocukluğu döneminde 500-600 mg, daha büyük çocuklarda 800 mg dır (21) . Vücut Ca homeostazını sağlayan en önemli mekanizma barsaktan Ca emilimidir.

Kalsiyum barsaktan emilimini düzenleyen etmenler (12);

- 1. Vitamin D:** Kalsiyumun barsaklardan emilimini artırır.
- 2. PTH:** 1,25(OH)2D3 sentezini arttırarak indirek olarak etkiler.
- 3. Kalsitonin:** Normalde etkisizdir; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında 1, 25(OH)2D3 sentezini arttırarak indirek olarak etkili olur.
- 4. Seks steroidleri:** 1,25(OH)2D3 sentezini uyararak indirek olarak etkiler.
- 5. Glukokortikoidler:** Direkt etki ile barsaktan Ca emilimini inhibe eder.
- 6.** Diyetteki laktoz miktarı ve Ca/P oranının iki olması Ca absorpsiyonunu artırır.
- 7.** Fitat, oksalat, stearik ve palmitik asit barsaklardan Ca absorpsiyonunu azaltır
- 8.** Barsak içeriğinin asidik olması Ca emilimini artırır (4).

Kemikte Ca metabolizmasını düzenleyen etmenler;

1. Vitamin D: Kemikte reseptörü olmamasına rağmen indirek etkileri mevcuttur. Akut olarak yüksek doz D vitamini, monositlerden osteoklast yapımını uyararak kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Düşük dozda ve uzun süreli verildiğinde ise yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak kemik mineralizasyonunu artırır.

2. Parathormon: Osteoklastik aktiviteyi uyararak Ca rezorpsiyonunu artırır.

3. Kalsitonin: Kalsitoninin en önemli görevi hızlı büyüme, gebelik ve laktasyon döneminde osteoklastik aktiviteyi azaltarak iskeleti korumaktır.

4. Prostaglandinler: Prostaglandin E düşük dozda kemik oluşumunu, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır (12).

Böbrekte Ca metabolizmasını düzenleyen etmenler;

Sağlıklı bireylerde böbreklerden atılan Ca miktarı çok çeşitli etkenlere bağlıdır. Diyetle alınan Ca miktarı idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Düşük miktarda Ca alımı idrarla Ca atılımında ani bir azalmaya sebep olmaz. Ancak malabsorbsiyon veya osteomalazide olduğu gibi serum Ca düzeyindeki düşüklüğün uzun sürdüğü durumlarda idrarla Ca atılımı düşük düzeylere inebilir. Glomerüllerden ultrafiltre olan kalsiyumun, %50-70'i proksimal nefrondan, %30-40'ı proksimal tübülün son kısmı ile distal tübülden, %10 kadarı ise distal nefrondan olmak üzere %97-99'u geri emilir. Sitrata, fosfata, glukonata ve sülfata gibi anyonlarla kompleks yapmış Ca'a göre ultrafiltrattaki iyonize Ca tübül hücreleri tarafından daha kolaylıkla reabsorbe edilebilir. İdrar pH'sı düştükçe anyonlarla kompleks yapmış Ca miktarı azalır (22). İdrarla atılan Ca miktarı gün içinde değişiklik gösterdiği için hiperkalsiürinin tespitinde en doğru metod 24 saatlik idrarda Ca ölçümüdür. Ancak küçük çocuklarda 24 saatlik idrar toplanması efektif olmadığı için spot idrarda Ca/Cr oranı bakılması sık tercih edilen bir metoddur. Spot idrarda Ca/Cr oranları yaş gruplarına göre değişebilmektedir. Kalsiyumun idrarla atılımı diurnal bir ritim gösterir. Ca atılımının en yüksek olduğu dönem öğle saatleridir (23). Hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlar idrarla atılan Ca miktarını etkiler. Mineralokortikoid hormonlar hücre dışı sıvı miktarını artırarak idrara atılan Ca miktarını artırır. Akut veya kronik serum P yükselmesi idrara Ca atılımını azaltırken serum P düzeylerindeki düşme hiperkalsiüri ile sonuçlanır. Hem PTH, hem de vitamin D idrara atılan kalsiyum miktarını azaltır. Ancak etki mekanizmaları halen tam olarak açık değildir. PTH'un proksimal ve özellikle de distal tübül bölgeğini etkileyerek antikalsiürik etki gösterdiği belirtilmektedir. PTH etkisiyle proksimal tübül hücrelerinde sentez edilen 1,25(OH)2D3 ise, distal tübül üzerindeki bu antikalsiürik etkiyi artırır. Vitamin D veya PTH'dan herhangi birinin yokluğunda idrara atılan Ca miktarında artış olabileceği, her ikisinin de eksikliğinde ise hiperkalsiürinin daha da belirginleşeceği bildirilmektedir. Hiperkalsemi ise PTH sekresyonu azalır, renal kalsiyum atılımı artar, kemikten kalsiyum rezorpsiyonu baskılanır ve 1,25(OH)2D3 ilişkili barsaktan kalsiyum emilimi azalır (21).

1.1.2.4. Fosfor ve Salınımı Üzerine Etkili Olan Faktörler

Vücudumuzda organik ve inorganik bileşikler halinde bulunan P'un %85'i kemiklerde bulunurken %15'i hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Serum P'un %15'i proteine bağlı iken, %85'i serbest olarak bulunur (12). Süt, süt ürünleri, et ve tahıllarda yeterli miktarda P bulunur. P düzeyi yaşla değişir (19).

Normal serum P değeri: Yenidoğan dönemi 4,8-8,2 mg/dl, 1-3 yaş döneminde 3,8-6,5 mg/dl, 4-11 yaş döneminde 3,7-5,6 mg/dl, 12-15 yaş döneminde 2,9-5,4 mg/dl şeklindedir.

Fosfor hemostazını etkileyen en önemli mekanizma böbrekten P atılımının kontrolüdür. P'un %70'i proksimal, %30'u distal tübüslerden reabsorbe edilir.

Böbrekten P atılımını etkileyen faktörler:

- 1. Vitamin D:** Tübüler P reabsorbsiyonu stimüle ettiği düşünülmektedir.
- 2. PTH:** P reabsorbsiyonunu inhibe eder.
- 3. Büyüme hormonu:** P reabsorbsiyonunu uyararak atılımını azaltır.

Barsaklardan P absorpsiyonunu etkileyen faktörler; 1,25(OH)2D3 direk olarak, PTH ise 1,25(OH)2D3 sentezini arttırarak indirek olarak P emilimini arttırır.

Kemiklerde P metabolizmasını düzenlenmesi ise:

1. Vitamin D: Akut olarak yüksek dozda verilmesi, kemikten P mobilizasyonunu artırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi kemik mineralizasyonunu uyarır.

2. PTH: Osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemikten P mobilizasyonunu artırır.

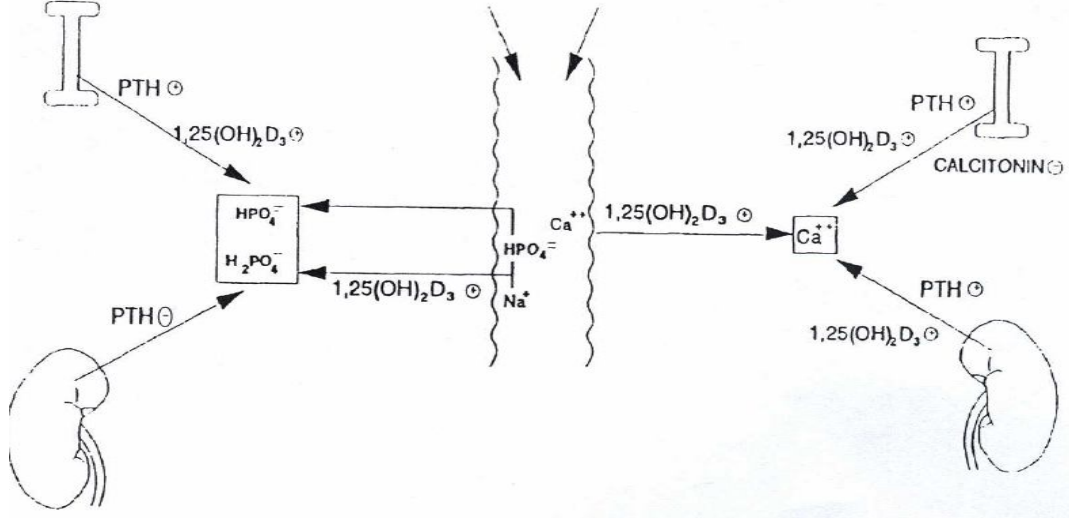
3. Kalsitonin: Osteoklastik aktiveyi inhibe ederek, P mobilizasyonunu azaltır.

4. Prostaglandinler: Düşük dozlarda kemik oluşumunu yüksek dozda kemik rezorbsiyonunu uyarır (19). Kalsiyum ve fosfor dengesini etkileyen faktörler Şekil 4' te özetlenmiştir.

1.1.2.5.Serum Alkalen Fosfataz

Alkalen fosfataz enzim grubu alkali bir ortamda fosforik ester bağlarını organik ve inorganik bileşiklerden ayıran (hidrolize eden) enzim grubunun adıdır. Üç ayrı izoenzim grubunu belirleyen üç ayrı gen bulunmuştur.

- 1- Plasantal alkalen fosfataz
- 2- Barsak alkalen fosfataz
- 3- Kemik-karaciğer-böbrek alkalen fosfataz geni



Şekil 4. Kalsiyum ve P Dengesini Etkileyen Faktörler (18)

Alkale fosfataz enziminin mineralizasyon olaylarında önemli rolünü gösteren klinik gözlemlerinden biri, kırıkdağın encondral kalsifikasyon bölgelerinde yoğun alkale fosfataz varlığıdır. Bu kemik resopsiyonundaki artışın yansımasıdır. Serumda alkale fosfataz aktivitesi tayini 37°C ısı derecelik bir ortamda alkali fosfataz enziminin paranitrofenilfosfat substratını hidroliz yoluyla parçalanmasına dayanır. Alkale fosfataz enzim aktivitesi güvenli bir göstergedir. Kemik yıkımından çok kemik yapımını yansıtır (24). Serumdaki total ALP aktivitesi, kemik, barsak, böbrek, karaciğer, lökosit ve hamilelikte plasenta olmak üzere değişik dokuların fosfohidrolazlarının toplamını gösterir. Riketste artan ALP kemik kaynaklıdır. [Kemiğe spesifik ALP, (B-ALP)]. Riketste yükselen ALP düzeyi, osteoblastik aktivitedeki artışı yansıtmaktadır. Osteoblastlar ALP'den zengin hücrelerdir. Bu hücrelerin aktive olması sonucunda serum ALP seviyesi artmaktadır (25) . Riketsteki biyokimyasal değişikliklerin en erken görüleni serum ALP seviyesindeki yükselmedir. Bu artış hastalığın ağırlık derecesine göre değişmektedir. Normalde serumda ALP düzeyi 100–330 IU/L'dir. Riketste serum ALP aktivitesi daima yüksektir (26).

1.1.3. Vitamin D Eksikliği (Rahitis)

1.1.3.1. Etiyoloji

Rikets, kalsiyum ve fosfor eksikliğine bağlı olarak büyümekte olan organizmada osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu sonucunda gelişen ve belirtilerini esas olarak iskelet sisteminde gösteren metabolik bir kemik hastalığıdır (27). Riketsin temel nedeni vitamin D eksikliğidir. Kalsiyum eksikliği, fosfor eksikliği, renal tübüler asidoz diğer nedenler arasındadır (28).

Serum 25(OH) vitamin D optimal düzeyi üzerinde birlik olmamakla birlikte çoğu araştırmalarda optimal Vitamin D düzeyi 30 ng/mL olarak önerilmektedir. Vitamin D düzeyini değerlendirmede 25(OH) vitamin D için farklı sınır değerleri önerilmiştir. Düzey, 20 ng/mL ve altında ise eksiklik, 21-29 ng/mL ise yetersizlik, 30 ng/mL üzerinde ise yeterli olarak değerlendirilmiştir. 25(OH) vitamin D düzeyi 150 ng/mL'yi aştığında Vitamin D intoksikasyonu görülebilir (29, 30). Vitamin D düzeyine göre yapılan sınıflandırma Şekil 5'te görülmektedir. Yine bazı yayınlarda serum 25(OH) vitamin D düzeylerinin 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) altında olmasına vitamin D eksikliği, 40 ng/mL'nin (100 nmol/L) altında olmasına ise vitamin D yetersizliği, vitamin D eksikliğine klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular eşlik ediyorsa bu duruma ise rikets denilmektedir (31, 32).



Şekil 5. 25(OH)D değerine göre D vitamini durumu (31)

Vitamin D yetersizliği genellikle diyetle alınan vitamin D'nin yetersizliğinden, ultraviyole ile karşılaşma az olduğunda ciltte yetersiz yapımından, vitamin D'nin barsaklardan emiliminin uygun olmamasından ya da vitamin D'nin biyoaktif metabolitlerine eksik çevriminden kaynaklanmaktadır. Bu eksiklikler sonuç itibariyle ocukluklarda raşitizme, erişkinlerde ise osteomalaziye sebep olmaktadır (2). Bazı besinlerdeki vitamin D düzeyi Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Bazı Gıdalardaki Vitamin D Miktarları (32)

Besinler	İçerdiği Vitamin D Miktarı IU/100 gr	Besinler	İçerdiği Vitamin D Miktarı IU/100 gr
Yumurta sarısı	25	Peynir	12
Karaciğer	20-40	Sardelye	1500
Anne sütü	0-10	Somon balığı	220-440
İnek sütü	0.3-4	Karides	150
Tereyağı	35	Lahana	0.2
Kaymak	50	Pancar	0.2

Yirminci yüzyılın başında rahitisin yaygın nedeni nütrisyonel vitamin D eksikliği ve/veya yeterli güneş işını alnamamasıydı. Vitamin D eksikliği anne sütü ile beslenen koyu tenli çocuklar, uzun süre kundaklanıp güneşten korunan çocuklarda halen problem olmaya devam etmektedir. Kalsiyum ve fosfor dengesini bozan karaciğer (Karaciğerde vitamin D'nin 25-hidroksilasyonunun bozulması sonucu serum 25(OH)D3 düzeyi düşer.) ve böbrek hastalıkları (Bu hastalıklarda 1 alfa-hidroksilaz enzim aktivitesinin azalması sonucu, 25(OH)D3'n 1,25(OH)2D3'e dönüşümü yeterince gerçekleşmez. Ayrıca kronik böbrek yetmezliklerinde görülen sekonder hiperparatiroidi ve asidoz durumları da, rikets gelişmesine katkıda bulunabilir), lyak, steatore, kistik fibrozis (malabsorbsiyon sendromlarında vitamin D ve/veya kalsiyumun emilimleri bozulabilmektedir. Safra yapımının ve duodenuma safra akımının azaldığı kronik karaciğer hastalıkları da, steatore ve yetersiz vitamin D absorpsiyonuna neden olur. Terminal ileumu içine alan geniş barsak rezeksiyonlarında enterohepatik dolaşımı bozulduğundan dolayı safra tuzlarının barsaklar yoluyla kaybı artar. Karaciğerde safra tuzu yapımının barsaklardan artan kaybı karşılayamadığı durumlarda, vitamin D emilimi de bozulur, fenitoin veya

fenobarbital gibi antikonvulsan kullanımında (Çocuklarda uzun süreli fenobarbital ve/veya difenilhidantoin kullanımı, karaciğerde sitokrom P 450 hidroksilasyon enzim indüksiyonuna sebep olur. Bunun sonucu olarak 25(OH)D3'ün daha polar ve daha az aktif metabolitlerine dönüşümü artar. Antikonvülzan ilaçlar doğrudan barsaklardan kalsiyum emilimini de inhibe edebilirler) rikets gözlenir. Vitamin D yapımında ve kullanımındaki bozukluğa bağlı vitamin D bağımlı rikets ve kalsiyum/fosfor metabolizmasındaki bozukluklarla ilgili olarak gelişen vitamin D dirençli rikets, diğer rikets tiplerine oranla daha seyrek görülmektedir (2).

1.1.3.1.1. Antikonvülzan kullanımı

İlaçlar kemik metabolizmasını 3 ana yolla etki edebilir: 1) Osteoklast aktivitesinin artması ve kemik döngüsünün indüklenmesi; 2) Osteoblastik yeni kemik oluşumunun baskılanması; 3) Normal osteoid mineralizasyonunun baskılanması. Bunların yanı sıra antikonvülzan ilaçların kullanımıyla kemik metabolizmasında bazı biyokimyasal anormallikler de ortaya çıkar: Hipokalsemi, hipofosfatemi biyolojik olarak aktif vitamin D metabolitlerinin serum seviyesinde azalma ve hiperparatiroidizm. Ayrıca kemik döngüsü de hızlanır (33). Yapılan çalışmalarda bazı antiepileptiklerin (valproik asit ve lamotrijin) osteopenik değişikliklere ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (34, 35). Bu antiepileptiklerin özellikle karaciğerde ilaç metabolize eden enzimleri indükleyerek vitamin D'nin hepatik metabolizmasını artırdıkları öne sürülmüştür (36). Antikonvülzan ilaçlar doğrudan barsaklardan kalsiyum emilimini de inhibe edebilirler (11). Çocuklarda ve gençlerde ise uzun süreli antiepileptik kullanımına bağlı kemik rahatsızlıkları ilk olarak 1970 yılında Dent ve ark. (37) tarafından bildirilmiş, bu rahatsızlıkların ilk üç sırasını osteopeni/osteoporoz, osteomalazi (%10-30) ve kemik fraktürlerinin oluşturduğu ortaya konulmuştur.

Yürekli ve ark. (38) 6 aydan uzun süre antiepileptik ilaç kullanan 50 erişkin hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında antiepileptik ilaç kullanımına bağlı 25 OH vitamin D düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Bu çalışmalar antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda osteomalazinin ve hipokalseminin önlenmesi için D vitamini profilaksisi yapılmasını önermektedir (39).

Kronik olarak difenilhidantoin, fenobarbital, pirimidon ve karbamazepin gibi antikonvulsanların tek tek veya kombine kullanımları, doza bağımlı olarak kalsiyum

ve vit D metabolizmasında değişiklikler oluşturur. Sitokrom P450 enzim aktivitesini indükleyen bu grup antikonvulzanlar 1,25(OH)₂ vit D ve 25(OH)D katabolizmasını hızlandırarak biyolojik olarak inaktif polar metabolitlere dönüşümü arttıırırlar. Sonuçta barsaktan kalsiyum Emilimi azalır, serum fosfor düzeyi düşer ve sekonder hiperparatiroidi gelişir. Bu olgularda serum kalsiyum ve 25(OH)D düzeyi düşük, serum ALP ve PTH ve idrar OH-prolini yüksektir (36). Difenilhidantoinin in vitro olarak osteoblast ve osteoklast aktiviteleri üzerine de etkisi vardır. Difenilhidantoin monoterapisinde yıllık kemik mineral yoğunluğunda % 1,2 kayıp bildirilmiştir (39). Birden fazla ilaç, yüksek günlük doz, uzun süreli kullanım (altı aydan fazla); kalsiyum, 25(OH)D ve kemik kütlelerinde azalma ve osteomalazi şeklinde primer bir mineralizasyon bozukluğuna yol açar. Sitokrom P450 indüksiyonu yapmayan valproik asid ise nadiren osteoporoz yapar. Karbamazepin ise karaciğerde enzim indüksiyonu yaparak osteoporozu neden olur. Gabapentin, lamotrigine ve felbamate gibi yeni antikonvulzanlarda ise osteoporoz rapor edilmemiştir (40).

Sonuç olarak antiepileptiklerin kemik metabolizmasına etkileri 1960'lardan bu yana bilinmektedir. Antiepileptik kullanımı sonucunda serum Ca, P, vitamin D düzeyinde düşüklük, ALP, PTH düzeyinde yükselme, osteoporoz, osteopeni ve rahitis karşılaşılabilecek önemli sorunlardır. Yapılan çalışmalarda antiepileptik tedavi alan hastalarda hareket kısıtlılığının da olması durumunda %20-65 oranında rahitis ya da osteomalazi geliştiği bildirilmiştir (35).

Antikonvulzan alan hastalarda seks hormon bağlayıcı protein düzeyleri artar ve serbest testosteron ve biyoaktif testosteron düzeyi azalır, yine antikonvulzan özellikle fenitoin kullanan erkek hastalarda serum östradiol seviyeleri yükselir, bu aromataz aktivitesinin artmasına bağlıdır, bu durum kemik kaybına neden olur (41). Antiepileptikler direk olarak kemik döngüsünü artırmakta ve osteoblast aktivitesini uyarmaktadır (42). Antiepileptik ilaçlar hepatik enzim indüksiyonu, PXR (pregnane X receptor) ve SXR (steroid ve xenobiotic receptor) aktivasyonuna neden olur ve böylece 24-hidroksilaz aktive olarak 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D yıkımına neden olur. 25(OH)D'nin azalması bağırsaklardan kalsiyum alımını azaltır, sekonder hiperparatiroidizme neden olur, tüm bunların ortak etkisi ile kemik kaybı oluşur (43, 44).

Mental retardasyonlu hastalarda uygun beslenememe, eşlik eden ek nörolojik problemler, antikonvulzan kullanımı, yeterli vitamin D alamama veya güneş ışığından yeterli yararlanamama gibi faktörler, bu grup hastalarda da osteopoz/osteomalazi gelişimini etkilemektedir (45). Ağır düzeyde mental ve fiziksel engeli olan çocuklarda 25(OH)D düzeyleri düşük bulunmuştur. Hareket edemeyen hastalarda daha kötü olmak üzere, bunların yaklaşık %80'inin kemiğinde mikrodansitometrik anormallik saptanmıştır. Antikonvülzan alan grupta serumdaki kalsiyum düzeyi daha düşük, ALP düzeyini daha yüksek bulmuştur (46). Bağımsız hareket edemeyen ve karbamazepin alan mental retarde çocuklarda 25-OH D düzeyleri düşük bulunmuştur. Yazarlar bu çocukların yeterli güneş ışığı alamamalarına ve karbamazepinin 25(OH)D düzeylerini düşürmesine dikkat çekmiştir (47).

1.1.3.1.2. Nörolojik Hastalıklar ve Osteoporoz

Osteoporoz farklı bakış açılarına göre farklı şekillerde tarif edilebilir bir kavramdır. Örneğin fiziksel açıdan; birim hacimdeki kalsifiye kemik kitlesinin azalması, histolojik açıdan; trabekül sayısının azalmasına bağlı olarak gözenekliliğin artması, anatomik açıdan; korteks incilmesi ve medulla kalınlaşması, mekanik açıdan; kemiğin baskıya dayanırlılığı ve gerilme gücünün azalması, patolojik açıdan; minimal travmalardan sonra fraktürlere yol açan kemik miktarının mutlak azalmasıdır (48).

Osteoporozun primer bir nedeni hareketsizlik ve kas gücündeki zayıflama olduğundan ve nörolojik hastalıklar genellikle hareket kaybı ile seyrettiklerinden bu hastalarda sık görülür. Tüm kemikleri tutan bir osteoporoz şeklinde ortaya çıkabildiği gibi kullanılmayan bir ekstremitede lokal osteoporoz şeklinde de olabilir. Hareketsizlikle ilgili kemik kaybında rezorpsiyon üç kat artmıştır ve bu kemik formasyonunda küçük artmalarla kompanse edilmeye çalışılır. Rezorpsiyonun artması hiperkalsiüri ve hidroksiprolinde artma ile beraberdir. Bir iki yıllık hızlı bir kayıptan sonra trabeküler kemiğin yaklaşık %40'ı kaybedilir (48).

Sonuç olarak progresif kemik kaybı, nörolojik hastalıkların bilinen bir komplikasyonudur. Gönüllülerde yapılan prospektif çalışmalar immobilizasyonun progresif kemik kaybına neden olduğunu göstermektedir (48).

Serebral palsi (CP) gelişimini sürdüren beyinde oluşan bir hasara bağlı kalıcı hareket ve postür bozukluğu olarak tanımlanmaktadır; genellikle konuşma, görme,

entellektüel sorunlar ve epilepsi ile birlikte (49). Serebral palsili çocuklarda hareket bozukluğu ve geçirilen ortopedik operasyonlara bağlı hareket kısıtlılığı, kötü beslenme ve yetersiz kalsiyum alımı, güneş ışığı ile yeterince karşılaşmama ve antikonvülzan ilaç kullanımı bu çocukları osteoporoz için risk altına sokmaktadır (48, 50). Serebral palsili çocuklarda kemik mineral yoğunluğunu gösteren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunda düşüklük sıklıkla hareket kısıtlılığı ve beslenme ile ilişkili bulunmuştur (51, 52).

Serebral palsili çocuklarda hidrokortizon düzeyi %70 artmış, büyüme hormonu düzeyi ise 3,5-3,7 kat azalma göstermiştir. Bu iki faktör de önemli osteoporoz nedenidir (53).

Serebral palsy, konvulziv bozukluklar, spina bifida, miyopatiler gibi nörolojik ve nöromusküler hastalıklarda hareket kısıtlılığı, azalmış güneş ışığı, çiğneme ve yutma fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak oluşan beslenme bozuklukları, kalsiyum alımının azalması, antikonvülzan kullanımı çocukluk yaş grubunda vitamin D eksikliği ve osteopeniye neden olmaktadır (54).

İskeletin gelişimi sırasında kemik kütlesi sürekli değişen vücut ağırlığı ve kas gerilmelerine maruz kalır. Kemik üzerine olan mekanik yüklenmeler hafif deformasyona neden olurlar ve bu deformasyonlar strain olarak adlandırılır. Kas gücünün neden olduğu büyük strainler remodeling ve modelingi kontrol ederek, kemik kuvveti ve kitlesi üzerine etkili olurlar. Kas gücü ve kitlesi büyüme boyunca artar. Parsiyel veya total immobilizasyon sonucu iskeletin kullanılmayan bölgesinde kemik yapımı hızla azalır. Hem kas aktivitesi ortadan kalkar hem de yeterli mekanik yüklenme olmamaktadır. Kemiklerden hızla kalsiyum mobilize olur, fraktür riski artar. Hemiparazi, hemipleji durumlarında kemik yoğunluğunda azalma olur, mekanik yüklenmenin ortadan kalkması kemik yenilenme aktivitesinde artışa yol açar. Sonuçta kemik rezorpsiyonu artar. Osteoblastik kemik yapımı ise azalır. 1, 25(OH) vitamin D düşer ve üriner kalsiyum atılımı ve hidrokspirolin seviyeleri artar (55).

Vitamin D sentez, absorpsiyon, aktivasyon ve depolanmasında birden fazla organ görev aldığı için kronik nörolojik problemi (epilepsi, mental motor retardasyon, serebral palsy, nöromusküler ve nörodejeneratif hastalıklar, spinal kord defektleri, nöranal migrasyon defektleri, miyopatiler gibi) olan hastalarda diyetle zayıf alım, yetersiz güneş maruziyeti, cilt altı adipoz doku yetersizliği, yatağa

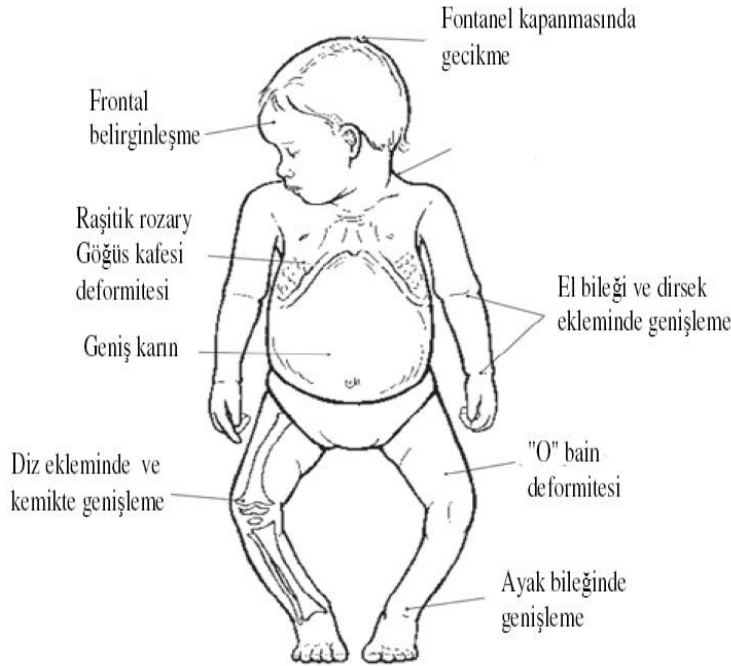
bağımlılık semptomatik 25(OH) vitamin D düşüklüğü ve hipokalsemiye sık rastlanmaktadır. Kronik hastalıklar ve vitamin D düşüklüğü ile ilgili çalışmalar yeterli düzeyde değildir ve bu hastalar gözden kaçmaktadır. Bu hastalara rutin profilaksi başlanması 400 IU/gün veya 25.000 IU/ay oral vitamin D, 0,25 ug kalsitriol ve 500 mg/gün kalsiyum tedavileri önerilmektedir (56). Psikotik bozukluklar, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, demans ve mental retardasyon gibi sık karşılaştığımız klinik tablolarda ister etiyolojik inceleme yaparken isterse tedavi ve takip sürecinde, iyilik halinin mümkün olan en üst seviyeye çıkarılması ve kırık riskinin azaltılması açısından geleneksel tedavi yaklaşımlarına ek olarak D vitamini, kalsiyum ve kemik metabolizmasıyla ilgili durumları da göz önünde tutmak yararlı bir yaklaşım olacaktır. Vücut metabolizmasında ve işlevlerinde çok önemli yeri olan vitamin ve elementlerin her yaş grubunda ancak dengeli beslenmeyle sağlanabileceği ve gelişmiş ülkelerde bile folik asid, D vitamini, iyod, demir, kalsiyum vb. eksiklikleriyle sıkça karşılaşıldığı belirtilmektedir. Kemik kitlesi birincil olarak genetik faktörlerce belirlenmektedir, fakat diğer faktörler de önemli rol oynar. Beslenme düzensizliği, fiziksel hareket azlığı, güneş ışınından yetersiz yararlanma gibi kemik kalsiyum metabolizmasını olumsuz etkileyecek ve yaşam kalitesini düşürecek birçok faktör psikiyatrik hastaların çoğunda görülmekteyken; klinik ortamlarda bu konulara yeterince önem verilmemektedir. Psikiyatrik hastaların yaşı, cinsiyeti ve tanısı gözönünde tutularak gerekebilecek ek tedaviler düşünülmeli ve multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir (45).

Kronik nörolojik hastalığı (serebral palsy, myelomeningosel, muskuler distrofi, motor kayıba yol açan sendromlar) olan çocuklarda kemik kitlesinde azalma, osteoporoz ve fraktür riskinde artış olduğu bulunmuştur (3, 57). Beslenme problemleri, yetersiz gıda alımı, kalsiyum ve vitamin D' nin yetersiz alımı, güneş ışınından uygun ve yeterli şekilde yararlanamama, beraberinde antiepileptik ilaç kullanımı bu hastalarda kemik kaybını artırmaktadır (58).

1.1.3.2. Riketsin Klinik ve Laboratuvar

Riketsin ilk kemik bulguları, hayatın ilk aylarında vücudun diğer kemiklerine göre daha hızlı büyüme gösteren kafatası ve göğüs kafesi kemiklerinde gözlenir. Hastalığın en erken bulgulardan biri, sağlıklı çocuklarda da üç aya kadar tespit edilebilen, kraniotabestir. Ön fontanel normalden daha geniştir ve iki yaşına kadar

kapanmayabilir. Başta terleme, diğer bir dikkat çekici bulgudur. Kostaların kemik kıkırdak birleşim yerlerinde mineralize olmayan osteoid dokunun artmasına bağlı genişleme sonucu “chapelet costale veya rasitik rosary” denilen tesbih tanelerine benzer çıkıntılar oluşabilir. Bunlar riketsin erken bulgularındandır. Kostaların yumuşaklığı nedeniyle diyafragmanın yapıştığı bölgelerde göğüs duvarında içeriye enine oluk şeklinde çökme gelişebilir. Buna “Harrison oluğu” denilir. Ayrıca ağır vakalarda, pektus ekskavatus, pektus karinatus, kifoz, lordoz ve skolyoz gibi sternum ve vertebral kolonda değişiklikler görülebilir. El ve ayak bileklerinde gözle görülebilen veya palpasyonla hissedilebilen genişlemeler gözlenebilir. Bir yaşından sonra bacaklardaki büyüme hızlanır ve vücut ağırlığının da etkisi ile alt ekstremitelerde şekil bozuklukları belirginleşir. Bunların başlıcaları genu varum (bow leg), genu valgum (knock knee) ve koksa vara’dır. Rikette dişlerde de önemli değişiklikler olabilir. Süt dişlerin çıkmasında gecikme ve kalıcı dişlerde şekil bozuklukları gözlenebilir. Mine tabakasında nokta ve çizgi şeklinde girintiler de oluşabilir (59). Rikette gözlenen fizik muayene ve laboratuvar bulguları Şekil 6 ve Tablo 3’te görülmektedir.



Şekil 6. Rikets fizik muayene bulguları (60)

Tablo 3. Rikets fizik muayene ve laboratuvar bulguları (60)

Kas	Dişler	İskelet	Sinir sistemi	Dolaşım	Diğer
Hipotoni	Çürük	Kemiklerde hassasiyet	Huzursuzluk	Uzamış QT aritmi	Papil ödemi
Lumbal lordoz	Enamel defekt	Kraniotabes	Tetani	Kardiyomiyopati	Lentiküler katarakt
Proksimal miyopati	Erüpsiyon gecikmesi	El bileği ve dizlerde genişleme	Nöbet	Kalp yetmezliği	İntestinal emilim bozukluğu
Ördek yürüyüşü		Kırık	Mental değişiklikler	Hipotansiyon	Deri değişiklikleri
		Frontal belirginleşme	Bazal ganglia kalsifikasyonu		Eklem Kontraktürü
		Harrison oluğu			Vertebral ligament kalsifikasyonu
		Kifoz			
		Kalça deformitesi			
		Raşitik rosary			
		Boy kısalığı			
		Büyüme geriliği			

Biyokimyasal değişikliklere göre rikets Tablo 4'te de görüldüğü gibi üç evreye ayrılır.

Tablo 4. Rikets evresine göre biyokimyasal bulgular (62)

EVRE	CA	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
I	D	N,D	Y	Y	D	D,N,Y
II	N	D	Y	Y	D	N,Y
III	D	D	Y	Y	D	N,Y

D: Düşük, N: Normal, Y: Yüksek

I. Evre: D Vitamin eksikliği nedeniyle bağırsaktan Ca'un emiliminin azalması neticesinde hipokalsemi gelişir. Başlangıç döneminde böbreklerde fosfor tutulumunun durumuna bağlı olarak serum P düzeyi normal veya düşük olabilir. Kemikteki mineralizasyon yetersizliği ve artmış kemik yıkımı, serumda ALP aktivitesinin ve üriner deoksiipridinolin (DPD) seviyesinin artmasına sebep olur (12). Evre I'deki hipokalsemi genellikle geçicidir ve sekonder hiperparatiroidizm gelişmesiyle birlikte birkaç gün içerisinde normale döner. Nadiren hipokalsemi uzun sürebilir. Bunun muhtemel nedeni olarak hipokalsemiye karşı paratiroid bezinin yeterince cevap verememesi (rölatif hipoparatiroidizm) gösterilmektedir (61).

II. Evre: Sekonder hiperparatiroidizm bağlı olarak, Ca'un kemiklerden rezorpsiyonunun ve böbreklerden reabsorpsiyonunun artması sonucunda serum Ca

düzyini normale gelir. Artmış PTH'n fosfatürük etkisi ile idrarla P atılımı artar ve serum P düzeyi düşer. ALP aktivitesindeki yükseklik daha da belirgin hale gelir (62).

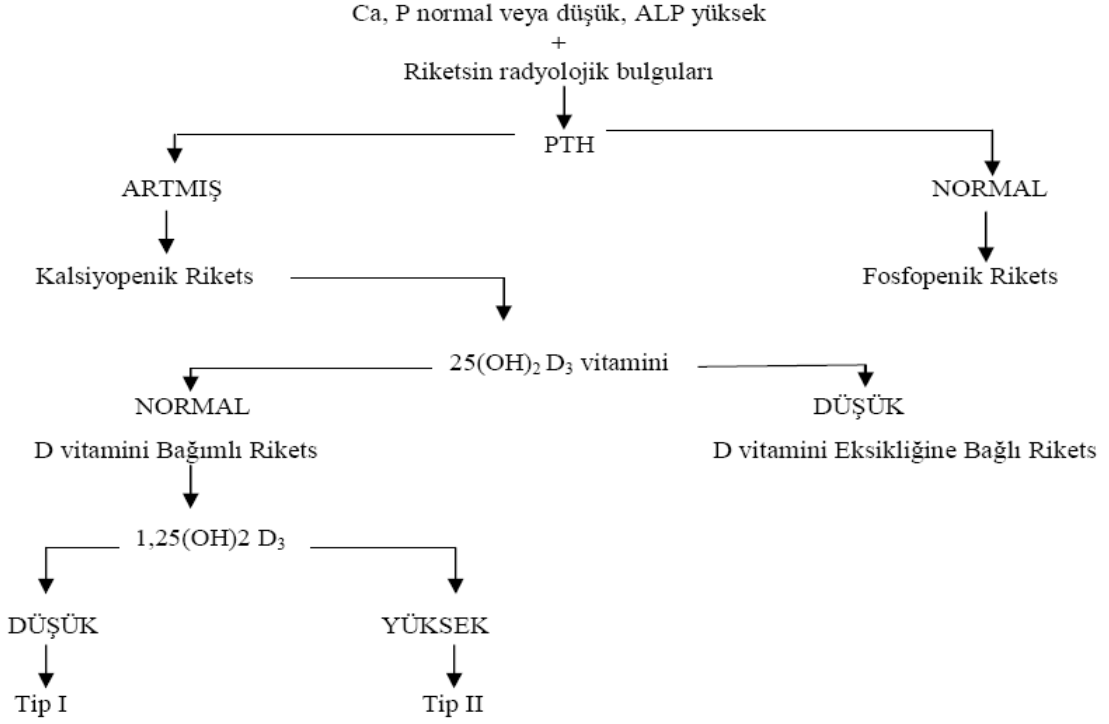
III. Evre: Yüksek PTH düzeylerine rağmen, bu evrede kemik dokusunda PTH'a duyarsızlık gelişmesi nedeniyle tekrar hipokalsemi gelişir. Vitamin D eksikliği veya hipokalsemiye bağlı olarak PTH'n böbrekler üzerine olan etkisinde de bir duyarsızlık gelişebilir. Bu dönemde serum P düzeyindeki düşüklük belirginleşir. ALP aktivitesindeki yükseklik ise artarak devam eder. Bu evrede serum Mg düzeylerinde de düşme gözlenebilir (12). Bu dönemde kemik değişiklikleri oldukça belirgin hale gelir (62). Böbrekte hidroksilaz enziminin eksikliği sonucu 1, 25(OH)₂D vitamininin yapılamaması durumunda vitamin D bağımlı rahitis Tip 1, kanda aktif vitamin D'nin normal düzeylerde olmasına karşın dokularda reseptör sorunu nedeniyle gelişen rahitis için vitamin D bağımlı rahitis Tip 2 terimleri kullanılır. Vitaminin D dirençli rahitis X'e bağılı geçişli kalıtsal bir tablodur. Böbreklerdeki tubuler fosfat reabsorbsiyonundaki defekte bağılı fosfatüri, hipofosfatemi ve rahitis tablosu gelişir. Kanda parathormon seviyesi normaldir. Şekil 7'de Rikets sınıflaması görülmektedir (27).

Her rikets hastası aynı zamanda osteomalaziktir fakat osteomalazi görülen her vakaya rikets eşlik etmez. Mineral ve vitamin eksikliği kemiğin mineralizasyon sürecini olumsuz etkiler, epifiz plağı mineralizasyonu bozular, büyüme yavaşlar ve kemik yaşı geri kalır, bu durum rikets olarak adlandırılır. Osteomalazide ise osteoid dokunun mineralizasyonu yetersiz olup trabeküler kemik etkilenir. Rikets sadece büyüme çağındaki çocuklarda epifiz plağı kapanmadan gelişirken osteomalazi tüm yaş gruplarını etkiler. Rikets tanısı fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile konur (62).

Rikets tanısında radyolojik bulgular tanıyı desteklemektedir, büyüme plağında genişleme; metafiz sınırlarında düzensizlik, fırçalaşma ve çanaklaşma ile genel osteopeni gözlenir (63).

1.1.3.3. Rikette Tedavi Yaklaşımı

Nütrisyonel vitamin D eksikliğine bağılı rikette iki tedavi yaklaşımı vardır: Yüksek doz (stoss therapy) 300,000-600,000 IU vitamin D tek yada iki doz halinde ağızdan veya 2-4 doz halinde intramuskuler şekilde verilir. 2000-5000 IU/gün dört-altı hafta da verilebilir.



Şekil 7. Laboratuvar Bulguları ile Rikets Tiplerinin Ayırıcı Tanısı (27)

Diğer tedavi yaklaşımı ise günlük vitamin desteği olarak bir yaş altı çocuklarda 400 IU/gün ve bir yaş üstü çocuklarda 600 IU/gün vitamin D'nin ağızdan verilmesidir. Her iki tedavi ile birlikte kalsiyum (50-100 mg/kg/gün elementer kalsiyum) verilmesi önerilmektedir (28). Nutrisyonel rikets anne sütü alan çocuklar için günlük 200-400 IU vitamin D takviyesi ile önlenir, ek gıdalara geçen çocuklarda destek gerekmez. Vitamin D bağımlı rikets Tip 1'de 1,25 D (kalsitriol) ile uzun süreli tedavi gerekir, başlangıç dozu 0,25-2 ug/gün'dür. Vitamin D bağımlı rikets Tip 2'de üç-altı ay yüksek doz vitamin D ve kalsiyum tedavisi verilir, başlangıç dozu 2 ug/gün'dür bazı hastalarda 50-60 ug/gün'e kadar çıkılır. Kalsiyum 1000-3000 mg/gün olarak verilir. Hipofosfatemik riketste ise ağızdan fosfor ve kalsitriol kombine uygulanır. Fosfor desteği 1-3 gr/gün dört –beş dozda, kalsitriol ise 30-70 ng/kg/gün iki dozda verilir (28).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Katılımcıların Belirlenmesi

Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Kliniğine başvuran 1-18 yaş arasındaki kronik nörolojik problemi olan 100 çocuk hasta çalışma grubunu ve tamamen sağlıklı 30 çocuk ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi 03/06/2010 tarihli 4 no'lu kararlı etik kurul onayı ile kurallara uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma Haziran 2010 ve Aralık 2011 yıllarını kapsadı. Çalışma grubuna serebral palsi, hipoksik iskemik ensefalopati sekeli, mental motor retardasyon, epilepsi, en az 2 yıldır antikonvulzan kullananlar, nörodejeneratif ve nöromuskuler hastalığı olanlar, menenjit-ensefalit sekeli, nöral tüp defektli, nöronal migrasyon defektli, plejik ve parezik hastaların dahil edilmesi planlandı. Vitamin D alanlar, vitamin D rezistans rikets olanlar, kalsiyum tedavisi alanlar, kronik karaciğer ve böbrek problemi olan, diğer metabolik kemik hastalığı ve iskelet displazisi olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya davet edilen katılımcı ve/veya ailelerine çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Kronik nörolojik sorunu olan 100 hastadan rutin tetkiklerine ilaveten kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, paratiroid hormon ve 25(OH) vitamin D düzeyi çalıştırıldı. Çalışmada yer alan her katılımcının beslenme şekli ve alışkanlıkları, günlük aldığı kalsiyum miktarı, üç günlük beslenme şekli göz önüne alınarak içerdiği kalsiyum miktarı yaklaşık olarak hesaplandı, vitamin desteği alıp almadığı, güneşe maruziyet durumu ve süresi (saat/gün ve yaz-kış mevsimi olarak sorgulandı), fizik tedavi alıp almadığı kaydedildi (Katılımcı onam belgesi ve çalışma formu ekler bölümündedir).

2.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizleri

Katılımcılardan 2 ml kan örneği, tek kullanımlık steril enjektörler ile kan alma tekniğine uygun olarak, venöz yolla alındı. Alınan kan örneği pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra, içerisinde serum ayırıcı jel bulunan steril, plastik tüplere aktarıldı, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Lipemik ve hemolizli serumlar çalışmaya alınmadı. Ayrılan serum örneği jelsiz biyokimya tüpünde analiz yapılana kadar -80 C°'de saklandı ve serum örneklerinde Ca, P, ALP düzeyleri çalışıldı. 25(OH) vitamin D için etilen diamin tetraasetik asit (EDTA)'li tüplere 1 ml kan örnekleri aynı yöntemle alındı ve santrifüj edildi. Serum örnekleri çalışılacağı güne kadar -80 C°'de saklandı. Tüm örnekler Fırat

Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında uygun yöntemler kullanılarak çalışıldı.

2.3. Serum Kalsiyum, Fosfor, Alkelen Fosfataz, Paratiroid Hormon, Vitamin D Düzeylerinin Ölçümü

Serum Ca, P ve ALP parametreleri Olympus AU 2700 (Olympus Corp, Tokyo JAPAN) otoanalizör cihazında Olympus kiti kullanılarak, serum PTH düzeyi İmmulite 2000 (Siemens) otoanalizör cihazında İmmulite 2000 F kiti kullanılarak, serum D vitamini düzeyi ise HPCL 10A VP Shimadzu cihazında HPCL kiti kullanılarak ölçüldü.

2.3.1. Serum Ca Düzeyi

Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum total Ca 1-16 yaş arası için normal değeri 8,8–10,8 mg/dl olarak kabul edildi (64).

2.3.2. Serum P Düzeyi

Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum P normal değeri: Yenidoğan dönemi 4,8-8,2 mg/dl, 1-3 yaş 3,8-6,5 mg/dl, 4-11 yaş 3,7-5,6 mg/dl, 12-15 yaş 2,9-5,4 mg/dl, 16-19 yaş 2,7-4,7 mg/dl olarak kabul edildi (60).

2.3.3. Serum ALP Düzeyi

Sonuçlar U/L olarak verildi. Serum ALP normal değeri: 1-9 yaş erkek, kız için 145-420 U/L, 10-11 yaş erkek, kız için 130-560 U/L, 12-13 yaş arası erkek çocuklar için 200-495 U/L, 12-13 yaş arası kız çocuklar için 105-420 U/L, 14-15 yaş arası erkek çocuklar için 130-525 U/L, 14-15 yaş arası kız çocukları için 70-230 U/L, 16-19 yaş arası erkek çocuklar için 65-260 U/L, 16-19 yaş arası kız çocuklar için 50-130 U/L olarak kabul edildi (4, 60).

2.3.4. Serum Parathormon Düzeyi

Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Serum Parathormon normal değeri 12–65 pg/ml olarak kabul edildi.

2.3.5. Serum 25(OH)D Düzeyi

Sonuçlar ng/ml olarak verildi. Serum 25(OH)D₃ düzeyi 20 ng/ml altında olanlar vitamin D eksikliği; 21 ile 30 ng/ml arası olan olgular ise vitamin D yetersizliği olarak kabul edildi (65).

2.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmada, elde edilen veriler “ SPSS for Windows 16.00 “ bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc. Software Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik sonuçlar standart t testi ile parametrik olmayan sonuçlar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Grup karşılaştırmalarında Independent Samples T testi, ikiden fazla grup arası karşılaştırma ise One way ANOVA testi ile yapıldı. ANOVA test sonrası farklılıklar hangi grup arasında olduğunu belirlemek üzere Post HOC LSD testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiri ile ilişkisi Pearson Correlation, Spearman testi ile değerlendirildi. Tüm testler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 108 kronik nörolojik problemi olan hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta grubu polikliniğe takip ve tedavi amaçlı başvuran ve antikonvulzan kullanan epilepsi hastaları ile kronik nörolojik hastalığına eşlik eden problemler (konvulziyon, tekrarlayan aspirasyonlar ve pnömoni, beslenememe, idrar yolu enfeksiyonu, sepsis, solunum sıkıntısı) nedeniyle yatarak izlenen hastalardan oluştu. Kontrol grubu ise hastaneye rutin kontrol amaçlı başvuran tamamen sağlıklı çocuklardan oluştu. Hasta grubunun 45 (%41,6)'i kız 63 (%58,4)'ü erkekti. Kontrol grubunun 16 (%53,3)'sı kız, 14 (%46,7)'ü erkekti. Olguların demografik özellikleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta Grubu (n=108)	Kontrol Grubu (n=30)
Yaş*	7,2	8,1
Yaş aralığı	1-18	1-18
VA*(kg)	21,9	27,5
Boy*(cm)	110,5	123,1
Kız	45	16
Erkek	63	14

*ortalama değer

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubu arasında kalsiyum, fosfor ve ALP, düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$)(Tablo 6), Vitamin D ve PTH düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük bulunurken, PTH düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$)(Tablo 6).

Hasta grubundaki olguların 41 (%38)'i epilepsi hastası, 14 (%13)'ü nöral tüp defekti olanlar, 21 (%19)'i serebral palsy ve 32 (%30)'si diğer nörolojik hastalıklar (nörodejeneratif hastalık, nöromusküler hastalık, menenjit sekeli, intrakranial kanama, mental motor retardasyon, hipoksik iskemik ensefalopati sekeli olanlar) olarak dört ana gruba ayrıldı. Gruplar arası vitamin D düzeyleri arasında farklılık olup olmadığı değerlendirildi, epilepsi ve diğer nörolojik hastalıklar grubundaki

olguların vitamin D düzeyi serebral palsi grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$)(tablo 7), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda Ca, P,ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri

	Hasta Grubu (n=108)	Kontrol Grubu (n=30)	P
Ca(mg/dl)	9,6±0,8	9,7±0,5	p>0,05
P(mg/dl)	4,0±0,9	4,1±0,6	p>0,05
ALP(U/L)	173,9±85	171,3±66	p>0,05
Vitamin D(ng/ml)	13,2(2,6-38)	26,1(21,4-42,9)	p<0,05
PTH(pg/ml)	48,8(8,1-863)	30(12,6-95,8)	p<0,05

* Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 7. Hastalık tipine göre vitamin D düzeyleri

Hasta Grubu (n=108)	Vitamin D (ng/ml)
Epilepsi(n=41)(%38)	11,8(2,6-36)
Serebral Palsi(n=21)(%19)	17,6(7,2-38) *
Nöral tüp defekti(n=14)(%13)	14,9(6,1-35)
Diğer(n=32)(%30)	12(3,9-37,8) **

Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

*Epilepsi grubuna göre anlamlılık vardır, $p<0,05$

**Serebral palsi grubuna göre anlamlılık vardır, $p<0,05$

Hasta grubu kendi içinde olguların antikonvulzan kullanımı, kullanılan antikonvulzanın türü, hareket kabiliyetleri, güneşe maruziyet durumu ve yaş grubuna göre günlük yeterli kalsiyum alıp almamaları, vücut ağırlığı (VA) ve boy persentillerine göre Ca, P, ALP, Vitamin D ve PTH düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Hastaların 76 (%70,3)'sı antikonvulzan kullanıyordu, valproik asit kullanan 27 (%35), fenobarbital kullanan 16 (%21), tegretol kullanan 6, klonazepam kullanan 4, diğer (okskarbazepin kullanan 3, topiramet kullanan 1, fenitoin kullanan 1), çoklu antikonvulzan kullanan 18 (%23) hasta vardı. Antikonvulzan kullanımının Ca, P, ALP, Vitamin D ve PTH düzeyleri üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 8). Hareket kabiliyetine sahip olan grup, hareket edemeyen, yatağa bağımlı grupla karşılaştırıldığında Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 9), vitamin D düzeyi yatağa bağımlı grupta

istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu($p<0,05$) (Tablo 9), ve bu durum olguların bir kısmının enteral beslenme solüsyonları ile desteklenmesine bağlandı.

Tablo 8. Hasta grubunda antikonvulzan kullanımının Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri üzerine etkisi

	Antikonvulzan kullanımı		P
	Var(n=76)	Yok(n=32)	
P(mg/dl)	4,05±0,8	3,9±1,1	p>0,05
ALP(U/L)	187±77	142±94	p>0,05
Vitamin D (ng/ml)	12,2(2,6-38)	14,9(5,4-35,7)	p>0,05
Ca(mg/dl)	9,8(7,4-11,3)	9,6(6,9-10,9)	p>0,05
PTH(pg/ml)	49,7(8,1-863)	44,6(13,8-186)	p>0,05

* Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir, normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 9. Hasta grubunda hareket kabiliyetinin Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri üzerine etkisi

	Hareket Kabiliyeti		P
	Var(n=51)	Yok(n=57)	
P(mg/dl)	4,1±0,8	3,9±0,9	p>0,05
ALP(U/L)	195±72	155±91	p>0,05
Vitamin D (ng/ml)	11,8(2,6-36)	15,1(3,9-38)	p<0,05
Ca(mg/dl)	9,9(6,9-11,3)	9,5(7,3-10,9)	p<0,05
PTH(pg/ml)	50,9(16-863)	46,5(8,1-577)	p>0,05

* Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Kalsiyum alımı katılımcıların 3 günlük beslenme şekilleri sorgulanarak tespit edildi, ortalama günlük aldıkları kalsiyum hesap edildi ve yaş gruplarına göre yeterli düzeyde kalsiyum alıp almadıkları kaydedildi. Günlük yeterli düzeyde kalsiyum alımının vitamin D düzeyi üzerine olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$)(Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda günlük yeterli kalsiyum alımının Ca, P, ALP, PTH ve vitamin D düzeyleri üzerine etkisi

	Günlük Kalsiyum Alımı		p
	Yeterli(n=47)	Yetersiz(n=61)	
P(mg/dl)	4,07±0,9	3,9±0,8	p>0,05
ALP(U/L)	187±77	142±94	p>0,05
Dvit(ng/ml)	19,6(6,1-38)	12,1(2,6-33)	p<0,05
Ca(mg/dl)	9,6(7,4-10,9)	9,8(6,9-11,3)	p>0,05
PTH(pg/ml)	42,7(13-863)	50,1(8,1-577)	p>0,05

* Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların 76 (%70,3)'sı antikonvulzan kullanıyordu, valproik asit kullanan 27 (%35), fenobarbital kullanan 16 (%21), tegretol kullanan 6, klonazepam kullanan 4, diğer (okskarbazepin kullanan 3, topiramet kullanan 1, fenitoin kullanan 1), çoklu antikonvulzan kullanan 18 (%23) hasta vardı. Hastaların kullandıkları antikonvulzan tipinin P, ALP düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p>0,05) (Tablo 11), valproik asit kullanan grupta, antikonvulzan kullanmayan ve diğer (okskarbazepin, topiramet, fenitoin) grubuna kıyasla Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 12).

Tablo 11. Kullanılan antikonvulzan türüne göre P, ALP düzeyleri

Antikonvulzan	P(mg/dl)	ALP(U/L)	p
Kullanmayan(n=32)	4,09±0,8	142,4±94	p>0,05
Valproik asit(n=27)	4,1±0,6	186±60	p>0,05
Tegretol(n=6)	4,05±0,6	211±72	p>0,05
Fenobarbital (n=16)	4,09±0,8	198±84	p>0,05
Diğer(n=9)	9,9±0,9	161±103	p>0,05
Kombine(n=18)	3,8±1	183±87	p>0,05

* Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir.

Tablo 12. Kullanılan antikonvulzan türüne göre Ca, PTH, vitamin D düzeyleri

Antikonvulzan	Ca(mg/dl)	PTH(pg/ml)	Vitamin D(ng/ml)
Kullanmayan(n=32)	9,6(6,9-10,9)	44,6(13-186)	14,9(5,4-35,7)
Valproik asit(n=27)	10(8,6-11,3)*	46,3(13-184)	11,8(6,4-24,7)
Tegretol(n=6)	9,8(9,7-10,5)	90(49-138)	11,4(2,6-16,1)
Fenobarbital (n=16)	9,7(7,4-10,1)	52,6(8-863)	11,7(8,4-35)
Diğer(n=9)	9,2(7,9-10,1)	85,4(22-577)	12,1(7,4-31)
Kombine(n=18)	9,4(8,5-11)	44,5(17-101)	15,6(3,9-38)

Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

*Kullanmayan ve diğer grubuna göre anlamlı, $p<0,05$

Hasta grubu vücut ağırlığı ve boy persentiline göre üç ayrı gruba ayrıldı, gruplar ALP ve P düzeyleri açısından karşılaştırıldı, 3-10 persentil grubu, 10-50 persentil grubu ile karşılaştırıldığında ALP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 13, 15), diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı, P düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 13, 15).

Tablo 13. Vücut ağırlığı persentiline göre P, ALP düzeyleri

VA Persentil	P(mg/dl)	ALP(U/L)
3-10 p (n=49)	4.06±1,05	150±75
10-50 p (n=43)	3,95±0,78	191±76*
50-97 p (n=16)	4,11±0,91	198±117

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir.

*3-10p'e göre anlamlılık vardır, $p<0,05$

Vücut ağırlığı ve boy persentiline göre hastalar Ca, PTH, vitamin D düzeyleri açısından karşılaştırıldı, gruplar arası Ca, PTH, vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı, sonuçlar benzer bulundu($p>0,05$)(Tablo 14, 16).

Hasta grubunun güneşe maruziyet süresi saat/gün olarak sorgulandı ve güneşe maruziyet süresi ile vitamin D düzeyleri arasında direkt ilişki saptanmadı, bu durum vitamin D eksikliğinin multifaktöryel olmasına bağlandı.

Tablo 14. Vücut ağırlığı persentiline göre Ca, PTH, vitamin D düzeyleri

Vücut Ağırlığı	Ca(mg/dl)	PTH(pg/ml)	Vitamin D(ng/ml)	p
3-10 p (n=49)	9,7(7,3-10,9)	46,5(8,1-863)	15,7(5,4-38)	p>0,05
10-50 p (n=43)	9,8(6,9-11,3)	53,7(13,3-347)	11,6(3,93-30,9)	p>0,05
50-97 p (n=16)	9,7(8,2-10,6)	41,8(13,4-125)	13,6(2,6-35)	p>0,05

*Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 15. Boy persentiline göre P, ALP düzeyleri

Boy Persentili	P(mg/dl)	ALP(U/L)
3-10 p (n= 55)	4,95±1,01	152±74
10-50 p (n= 32)	4,04±0,78	208±102*
50-97 p (n= 21)	4,19±0,87	179±65

Normal dağılım gösteren veriler ortalama±SD olarak ifade edilmiştir.

* 3-10p'e göre anlamlılık vardır, p<0,05

Tablo 16. Boy persentiline göre Ca, PTH, vitamin D düzeyleri

Boy Persentili	Ca(mg/dl)	PTH (pg/ml)	Vitamin D(ng/ml)	p
3-10 p (n= 55)	9,7(6,9-10,9)	46,6(8,1-863)	14,5(5,4-38)	p>0,05
10-50 p (n= 32)	9,8(8,4-13)	55,1(13-347)	13,02(6,3-35)	p>0,05
50-97 p (n= 21)	9,7(7,8-10,8)	39,7(13-184)	12,00(2,6-27)	p>0,05

* Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak ifade edilmiştir.

Serum 25(OH)D3 düzeyi 20 ng/ml altında olanlar vitamin D eksikliği; 21 ile 30 ng/ml arası olan olgular ise vitamin D yetersizliği olarak kabul edildi. Kontrol grubunun 21 (%70)'inde vitamin D düzeyi 21-30 ng/ml, 9 (%30)'unda 31 ng/ml ve üzerinde bulundu. Hasta grubunun 83 (%76,9)'ünde vitamin D düzeyi 20 ng/ml' nin altında, 17 (%15,7)'sinde 21-30 ng/ml, 8 (%7,4)'inde 31 ng/ml ve üzerinde bulundu. Kontrol grubunda raşitizm saptanmazken hasta grubunda 108 hastanın 9 (%8,3)'unda evre-1 rikets, 6 (%5,6)'sında evre-2 rikets, 2 (%1,9)'sinde evre-3 rikets saptandı.

4. TARTIŞMA

Epilepsi, beyinde sinir hücrelerinin anormal elektriksel deşarjı ile ortaya çıkan ve klinikte motor hareketler, bilinç değişikliği, duyu bozukluğu veya otomatizmalar ile kendini gösteren yineleyen beyin disfonksiyonudur (66). Çocukluk çağında sık karşılaşılan epileptik sendromların tedavisinde antiepileptiklerin önemi tartışmasızdır. Bütün uzun süreli tedavilerde olduğu gibi, antiepileptik ilaçlarla yapılan tedavilerde de çeşitli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Antiepileptik ilaçların etkisi ile gelişebilecek önemli kemik metabolizma bozuklukları osteoporoz ve rahitistir. Osteoporozun var olan radyolojik ve biyokimyasal yöntemlerle ortaya koyulabilmesi için kemik kitlesinin %30'nun kaybolması gerekirken, klinik bulgular kemik kitlesinin %50 oranında kaybolmasından sonra ortaya çıkmaktadır (35).

Epilepsi hastalarında antiepileptik ilaç kullanımı, kemik sağlığı ve vitamin D ilişkisi son otuz yıldır gündemde olan bir konudur (67). Çocuk ve adolesanlarda uzun dönem antikonvulzan (özellikle fenitoin ve primidon) kullanımının kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine olumsuz etkileri ilk kez Kruse tarafından 1968'de rapor edildi (68). Richens ve Rowe 1970 yılında, uzun dönem antikonvulzan kullanan hastalarda hipokalsemi ve alkalin fosfataz yüksekliğinin önemli derecede arttığını buldu (69). Çalışmamızda Ca, P, ALP düzeyleri açısından antikonvulzan alan ve almayan grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Giray ve ark. (70) yaptığı çalışmada epilepsi tanısıyla izlenen, fiziksel hareket kısıtlılığı olmayan karbamazepin, valproik asit veya fenitoin gibi antiepileptik ilaç kullanan 5-14 yaşları arasında 50 çocuk dahil edildi. Kontrol grubu olarak hastalarla aynı çevrede oturan, kemik metabolizmasını etkileyecek herhangi sistemik hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanmayan, 5-14 yaş arasında 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların serum Ca, P, ALP, PTH düzeyleri ve kemik yoğunlukları ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu arasında serum Ca ve P açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,1$). Hastaların serum ALP ortalamaları kontrol grubundakilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Hastaların PTH ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,0001$). Kullanılan ilaçlara göre değerlendirildiğinde ise karbamazepin kullanan hastalar ile valproik asit kullanan hastaların ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, ortalama serum PTH değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak

yüksek bulundu. Çalışmamızda antikonvulzan alan grup antikonvulzan almayan grupla karşılaştırıldığında PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine çalışmamızda antikonvulzan alımının ALP üzerine etkisi konusunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda hastaların kullandıkları antikonvulzan tipinin P, ALP düzeylerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$), valproik asit kullanan grupta, antikonvulzan kullanmayan ve diğer (okskarbazepin, topiramet, fenitoin) grubuna kıyasla Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Kafalı ve ark. (71) yaptığı çalışmada antiepileptik alımına bağlı serum P değişmediği saptanmıştır. Çalışmamızda benzer şekilde antikonvulzan alımının, almayan grupla karşılaştırıldığında serum P düzeyini etkilemesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Literatürde belirtilen hipofosfatemi daha çok birden fazla tedavi alan hastaları içeren çalışmalarda saptanırken, patojenezinde bağırsaktan Ca emiliminin azalması sonucu gelişen hiperparatiroidizm sorumlu tutulmaktaydı. Farhat ve ark. (35) yaptığı çalışmada ise tekli ve birden fazla tedavi alan hastalar arasında serum P değerleri arasında fark bulunmamıştır. Çalışmamızda tekli veya çoklu antikonvulzan alımının serum P düzeyine etkisi olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Voudris ve ark. (72) yaptığı çalışmada total ALP ve kemik, karaciğer, bağırsak ALP izoenzim düzeylerine bakılmış, karbamazepin ve fenobarbital alanlarda her ikisi de yüksek bulunmuş; valproik asit alanlarda kemik ALP izoenzimi yüksek bulunurken total ALP değerleri normal bulunmuştur. Erbayat ve ark. (73) yaptığı çalışmada da karbamazepin kullanan çocuklarda ALP seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastaların kullandıkları antikonvulzan tipinin Ca, P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken, valproik asit kullanan grupta, antikonvulzan kullanmayan ve diğer (okskarbazepin, topiramet, fenitoin) grubuna kıyasla Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Çaksen ve ark. (74) yaptığı çalışmada 10 ay-5 yıl arasında antiepileptik kullanan hastalarda PTH yüksekliğine rastlanmamıştır. Tshukara ve ark. (75) yaptığı çalışmada da PTH düzeyinde anlamlı artış saptanmamıştır. Çalışmamızda antikonvulzan kullanımının PTH üzerine etkisi

açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır, bu çalışmalardaki sonuçlar ile benzer şekildedir.

Son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılan ilaçlardan karbamazepin yapılan çalışmalarda karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak kalsiyum metabolizmasını olumsuz etkilediği görülmüştür. Bu etkileri hipokalsemi, hipofosfotemi, ALP yüksekliği, D vitamini eksikliği; sonuçta kemik mineral dansitesinde azalma ve osteomalazi/osteoporoz ile sonuçlanmaktadır (76). Boran ve ark. (77) yaptıkları çalışmada en az altı ay süre ile karbamazepin kullanan vakaların %13'ünde hiperparatiroidi, %18'inde ALP yüksekliği saptamalarına rağmen vakaların hiçbirinde kemik yoğunluğunda değişiklik izlenmemiştir. Aka ve ark. (78) ise ortalama 1,94 yıl süre ile antikonvülzan kullanan çocuklarda yaptıkları çalışmada ise kalsiyum düzeyini normal buldu. Çalışmamızda hastaların kullandıkları antikonvülzan tipinin Ca, P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde P, ALP, PTH, vitamin D düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, valproik asit kullanan grupta, antikonvülzan kullanmayan ve diğer (okskarbazepin, topiramet, fenitoin) grubuna kıyasla Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Antikonvülzan ilaç kullanan hastalarda hipokalseminin önlenmesi için vitamin D öneren çalışmalar bulunmaktadır (39). Çocuklarda ulaşılabilir yeterli veri olmamasına karşın, erişkinlerde yapılan çalışmalar normal popülasyonla karşılaştırıldığında kemik fraktür riskinin arttığı ve bunun artan yaş ve kullanılan anti epileptik ilaç süresi ile ilişkili olduğu bulundu (67, 79). Bergqvist ve ark. (80) dirençli epilepsi hastalarında tedaviye eklenen her bir antikonvülzanın 25(OH)D3 düzeyini 7 ng/mL azalttığını buldu. Almanya' da 5-12 yaş arası 38 epilepsi hastası ve 44 kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %75' inde vitamin D eksikliği (< 20 ng/mL) ve %21'inde vitamin D yetersizliği (20-30 ng/mL) bulundu. Çoklu tedavi alan hastalarda 25(OH)D3 düzeyi tekli tedavi alan hastalara oranla önemli derecede düşük bulundu ($p = 0,038$) (81). Lübnan' da El-Hajj Fuleihan ve ark. (82) yaptığı çalışmada, 88 epilepsi hastası alındı, ortalama yaş 13 ± 2 yaş, %52 idyopatik, %38'i kriptojenik, %10'u semptomatik epilepsi hastasıydı, tedavi süresi $4,7 \pm 4$ yıldır. %55'i enzim indükleyici antikonvülzan ve %33'ü çoklu antikonvülzan alıyordu. Antikonvülzan türünün vitamin D düzeyi ve kemik mineral dansitesi üzerine etkisi bulunmazken çoklu

antikonvulzan kullanımının kemik mineral dansitesini olumsuz etkilediği ve bu grubun %57 'sinde 25(OH)D3 düzeyi <20 ng/mL bulundu. Nicolaidou ve ark. (83) yaptığı çalışmada karbamezapin veya valproik asit ile tedavi edilen 37 hastanın 19 (% 37)'unda tedavinin birinci yılında 25(OH)D3 düzeyi <10 ng/mL bulundu ve karbamezapin ve valproik asit arasında fark bulunmadı. Ayrıca bu çalışmada 25(OH)D3 düzeyi ve paratiroid hormon arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Shellhaas ve ark. (84) 78 epilepsi hastası ile yapılan çalışmasında; ortalama yaş 11,64±4,37 yaş, %81'i Kafkas, %59'u kız, yarısı generalize epilepsi sendromuydu. 25(OH)D3 düzeyi 28,37±14,13 ng/mL, 5 hastada <11 ng/mL, serum kalsiyum (9,6±0,36 mg/dL), magnezyum (4,5±0,8 mg/dL) ve fosfor (2,1±0,2 mg/dL) bulundu. Hastaların %25'inde 25(OH)D3 düzeyi <20 ng/mL olarak bulundu. Hastaların yaklaşık %50'si yeni grup antikonvulzan kullanıyordu. Yeni grup ve eski grup antikonvulzanlar arasında 25(OH)D3 düzeyi üzerine etki anlamında fark görülmedi, fakat eski grubun kemik mineral dansitesini daha fazla azalttığı bulundu. Babayiğit ve ark. (85), okskarbazepin (n=14), karbamezapin (n=23), valproik asit (n=31) kullanan epilepsi hastalarını 30 sağlıklı çocukla karşılaştırdı vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı fakat kemik mineral dansitesi üzerine antikonvulzanların olumsuz etki yaptığı bulundu. Mintzer ve ark. (86) karbamezapin ve okskarbazepin alan erişkin epilepsi hastalarını kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında 25(OH)D3 düzeyini anlamlı olarak düşük buldu, karbamezapin ve okskarbazepin arasında fark bulunmadı. Guo ve ark. (34) epilepsili çocuk hastalarda lamotirijin ve valproik asitin tek başına ve birlikte kullanımında büyüme ve kemik kitlesi üzerine etkisini araştırdı ve 53 hasta çalışmaya alındı. 23 (% 43) hasta ağırlığı <10 persentil, 9 (%24.3)'unun z skoru < -1,5'ti. Lamotirijin ve valproik asit arasında anlamlı fark bulunmadı, kombine tedavinin ise kemik mineral dansitesini olumsuz etkilediği bulundu. Yıldırım ve ark. (87) yaptığı çalışmaya epilepsi hastası olan ve bu nedenle antiepileptik ilaç kullanan 10'u kadın 12'si erkek toplam 22 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların tümü değişen dozlarda karbamazepin kullanmaktaydı. Ancak bu hastalar daha önceden farklı etkin madde içerikli antikonvülzan ilaçlar kullanmışlardı. Hasta grubunun yaş ortalaması 28,9 ± 8,9 (17-47) yıl, kontrol grubunun ise 30,5 ± 6,9 (21-44) yıl olarak saptandı. Olgu grubundaki hastaların antiepileptik ilaç kullanım süresi 1-15 yıl (ortalama 6,45 ± 4,2) arasında

değişmekteydi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Grupların laboratuvar parametrelerine (Sedim, hemogram, ALP, Ca, P, SGOT, SGPT, GGT, BUN, glukoz, albümin, direkt ve total bilirubin, tiroid hormonları, PTH) ait sonuçların istatistiksel analizinde iki grup arasında anlamlı bir farklılık elde edilemezken ($p>0,05$), sadece idrar dihidroksiprolidin düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlılık saptandı ($p<0,001$). Hasta grubunda lomber spine ve sol kalça KMY değerleri sırasıyla $0,88\pm0,1$ (gr/cm²) ve $0,78\pm0,2$ (gr/cm²), kontrol grubunda ise bu bölgelere ait KMY değerleri $0,97\pm0,2$ (gr/cm²) ve $0,92\pm0,2$ (gr/cm²) idi. Grupların karşılaştırılmasında, hasta grubunun lomber bölge KMY değerlerinde ($p<0,01$), sol kalça KMY değerlerinde ($p<0,001$) anlamlı azalmalar saptandı.

Baer ve ark. (88) vitamin D düzeyi ve hareket yeteneği arasındaki ilişkiyi değerlendirdi ve 226 hareketli ve antikonvulzan almıyordu, 23'ü hareketli ve antikonvulzan alıyordu, 43'ü hareketsiz ve antikonvulzan almıyordu, 46'sı hareketsiz ve antikonvulzan alıyordu. Vitamin D düzeyi hareketli çocuklarda hareket edemeyen çocuklara göre iki kat fazla bulundu. Çalışmamızda hareket kabiliyetine sahip olan grubu hareket edemeyen, yatağa bağımlı grupla karşılaştırıldığımızda Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) fakat vitamin D düzeyi yatağa bağımlı gupta yüksek saptandı ($p<0,05$) bu durum yatağa bağımlı grupta enteral beslenme solüsyonlarının kullanılmasına bağlandı.

Kimura (46) 1991 yılında, ağır düzeyde mental ve fiziksel engeli olan 152 çocuğu incelemiş ve hepsinde 25(OH)D düzeylerini düşük bulmuştur. Hareket edemeyen hastalarda daha kötü olmak üzere, bunların yaklaşık %80'inin kemiğinde mikrodansitometrik anormallik saptamıştır. Antikonvülzan alan grupta serumdaki kalsiyum düzeyini daha düşük, ALP düzeyini daha yüksek bulmuştur. 58 çocuğu 1 25(OH)D₃ ile tedavi etmiş ve özellikle hareket serbestisi olan hastalarda mikrodansitometrik ve hematolojik bozukluğun düzeldiğini bildirmiştir. Buna paralel olarak çalışmamızda hareket kabiliyetine sahip olan grubu hareket edemeyen, yatağa bağımlı grupla karşılaştırıldığımızda Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Lamberg-Allardt ve ark. (47) 1990'da bağımsız hareket edemeyen ve karbamazepin alan mental retarde çocuklarda 25(OH)D düzeylerini diğer gruplardan

düşük bulmuştur. Yazarlar bu çocukların yeterli güneş ışığı alamamalarına ve karbamezapinin 25-OHD düzeylerini düşürmesine dikkat çekmiştir. Çalışmamızda kronik nörolojik problemi olan hasta grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda vitamin D düzeyleri anlamlı olarak düşük ve PTH düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Boluk ve ark. (89) (2004 yılında, ortalama 7,7 yıldır valproik asit kullanan epilepsi tanılı 50 kadın ve erkek hastayla yaptıkları bir çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında uzun dönem valproik asit kullanımının kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Yine serum paratiroid hormon, alkalin fosfataz ve fosfat seviyelerinin valproat kullananlarda daha yüksek olmasına rağmen normal referans aralığında kaldığını ve kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerle ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise valproik asit kullanan grupta, antikonvulzan kullanmayan ve diğer (okskarbazepin, topiramet, fenitoin) grubuna kıyasla Ca düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Heller ve ark. (90) 2001'de yapmış oldukları çalışmaya göre, uzun süre antiepileptik ilaç kullanması planlanan hastalarda takip amaçlı baseline kemik dansitometresi, serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri ölçülmesini önermiştir. Eğer biyokimyasal incelemelerde ve kemik mineral dansitesinde bir anormallik saptanırsa 25-hidroksikolekalsiferol ve paratiroid hormon seviyeleri gibi kemik döngüsü markırlarına bakılmasını ve bir uzman görüşüne başvurulmasını önermiştir. Petty (91) ise 2007'de yapmış olduğu çalışmalara göre serum 25-hidroksikolekalsiferol düzeyinin periyodik olarak bakılmasının klinik takipte kullanılabileceğini önermiştir. Diğer bir önemli nokta ise valproik asitin risk faktörü olan hastalarda kemik metabolizmasını bozan diğer ilaçlarla birlikte kullanılmamasıdır. Bu tür ilaçlar kullananlarda kemik mineral yoğunluğu ölçümünün ne sıklıkta yapılması gerektiğine dair açık veriler olmamakla birlikte tedavi başlangıcında ve sonrasında 2 yıl arayla ölçüm yapılması uygun görülmektedir. Bu tür hasta grubunda izlem kemik mineralizasyon bozukluğunun erken saptanmasını sağlar. İlaçların kemik metabolizmasını ne kadar etkileyeceği bilinmediğinden profilaktik D vitamini ve kalsiyum kullanımını önerilmektedir (78, 79). Yürekli ve ark. (38) altı aydan uzun süredir antikonvulzan kullanan 21 erkek ve 29 kadın hastadan oluşan 50 epilepsi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada: 26 hasta karbamezapin, 8 hasta valproik asit, 5 hasta lamotrijin ve 1 hasta okskarbazepin kullanmaktaydı. Hasta grubu

25(OH)D3, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 25(OH)D3 düzeyleri anlamlı olarak hasta grubunda düşük ve alkalen fosfataz düzeyleri yüksek bulundu. Kullanılan antikonvulzanın tipi ile kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, 25(OH)D3 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı, serum kalsiyum ve fosfor ölçümlerinin tek başına bakılmasının faydalı olmadığı, alkalen fosfataz düzeylerinin ise diğer hastalıklarda da yükselebileceği göz önüne alındığında antikonvulzan kullanan hastalarda özellikle serum vitamin D düzeyinin belli aralıklarla ölçülmesi gerekmektedir. Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum PTH düzeylerini hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve vitamin D düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$), serum Ca, P, ALP düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Gough ve ark. (92) daha çok çoklu antikonvulzan uygulanan hastalarda vitamin D ve kalsiyum metabolizmasının bozulduğunu, tekli tedavi alan hastalardan da fenobarbital kullananlarda vitamin D ve kalsiyum metabolizmasının bozulduğunu; sodyum valproatın ise hipokalsemi ve 25(OH)D3 düzeylerinde değişiklik yapmadığını ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda çoklu antikonvulzan kullanımının serum vitamin D düzeyini düşürdüğü ($p<0,05$), valproik asitin ise hipokalsemiye diğer antikonvulzanlara kıyasla daha çok neden olduğu bulundu ($p<0,05$). Bogliun ve ark. (93) ise klinik olarak osteomalazi semptomları olmayan kronik antikonvulzan kullanan 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum fosfat düzeylerinin düştüğünü, alkalen fosfataz düzeylerinin ise arttığını belirlemişlerdir. Çalışmamızda ise serum P ve ALP düzeyleri üzerine etkisi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Antikonvulzanlar karaciğer enzimlerini indükleyerek vitamin D metabolizmasını hızlandırmakta ve eksikliğine neden olmaktadır. Ciddi motor fonksiyon kaybı olan çocuklarda, fiziksel aktivitenin ve kas kitlesinin azalması sekonder osteoporoz için ciddi risk faktörleridir. Bu çocuklardan bazıları aynı zamanda oral-motor zorluklar, disfaji, beslenme problemleri, suboptimal enerji ve yetersiz kalsiyum ve yetersiz vitamin D alımına neden olmaktadır. (94). Ayrıca ek olarak antikonvulzan kullanımını da kemik kaybı üzerine etkili diğer bir faktördür (39). Çalışmamızda hareket kabiliyeti olan grup yatağa bağımlı grupla karşılaştırıldığında serum Ca düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Jekovec ve ark. (50)

ortalama yaşları 12,5 olan 20 serebral palsili hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; 13 hastaya günlük 0,25 µg kalsitriol ve 500 mg kalsiyum 9 ay boyunca verdiler ve tedavi verilen ve verilmeyen grubu karşılaştırdıklarında tedavi alan grupta kemik mineral dansitesinde düzelme olurken tedavi almayan grupta kemik mineral dansitesinin daha da kötüye gittiği görüldü (50). Buna paralel çalışmamızda günlük yeterli düzeyde kalsiyum alan grup yeterli kalsiyum alamayan grupla karşılaştırıldığında yeterli Ca alan grupta serum 25(OH)D3 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Henderson ve ark. (95) ortalama yaşın 9 yaş olduğu 139 spastik serebral palsili hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada kemik mineral dansitesi hareket kabiliyeti olan hastalarda hareket edemeyen hastalara oranla anlamlı olarak yüksek bulundu, hastaların güneşe maruziyetinin az olması, beslenme problemleri nedeniyle yetersiz vitamin ve kalsiyum alımı ve antikonvulzan kullanımının da yetersiz mineralizasyon üzerinde etkili olmasına rağmen serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, vitamin D düzeyleri kemik mineral dansitesi ile korele bulunmadı. Bununla birlikte çalışmamızda hareket kabiliyeti olan grup yatağa bağımlı grupla karşılaştırıldığında serum Ca düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak bu çalışma kronik nörolojik problemi olan, antikonvulzan alan, yeterli beslenemeyen, günlük kalsiyum alımı yetersiz olan hastalarda serum vitamin D düzeyinin düşük olduğunu göstermiştir, vitamin D eksiklik/yetersizliği multifaktöryeldir. Bu hastalara profilaktik vitamin D başlanmalı, yeterli beslenme desteği sağlanmalı, yatağa bağımlı olan gruba fizik tedavi ve rehabilitasyon sağlanmalı, konvulziyonlar mümkün olan en az antikonvulziv ile tedavi edilmelidir. Çocukluk çağı nörolojik hastalıkları geniş bir yelpazededir, bu konu üzerine yapılmış çalışmalar da vitamin D profilaksisini desteklemektedir.

5. KAYNAKLAR

1. El-Hajj Fuleihan, Vieth R. Vitamin D Insufficiency and Musculoskeletal Health in Children and Adolescents. International Congress Series 1297 2007: 91-108.
2. Gökçay G. Avitaminoz ve Hipervitaminozlar. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri. Cilt 1. İstanbul: Fatih Geçlik Matbaa İşletmesi, 2010: 265-276.
3. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. Pediatrics 2002; 110: 5-6.
4. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. Katkı Pediatri Dergisi 1990; 11: 345-86.
5. Yurdakök M. Pediatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar. Ankara: Öztürk Matbaası, 1986:1-86.
6. Yurdakök M. Güneş ışığı vitamini. Katkı Pediatri Dergisi 1981; 2: 13-19.
7. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-2072.
8. Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. Pediatr Int 2003; 45: 509-511.
9. Kimball S, Fuleihan GH, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. Crit Rev Clin Lab Sci 2008; 45: 339-414.
10. Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, Burckhardt P. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. Am J Clin Nutr 1992; 56: 537-542.
11. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. Brook CGD (Ed). Clinical Paediatric Endocrinology. 3th ed, Backwell Science Ltd. Oxford, 1995: 712-743.
12. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N, Çoskun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi 1990; 11: 345-386.
13. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1457-1459.

14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov.
15. Harrison Endokrinoloji. Kemik ve Kalsiyum Metabolizması Bozuklukları. Bereket A (Çeviren) s. 411-430. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 2009.
16. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington DC: National Academy Press, 1997: 426-430.
17. Jüppner H, Brown EM, Kronenberg HM. Parathyroid hormone. Favus M, Philadelphia PA (eds). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 1999: 80–87.
18. Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, Jahreis G, Aksnes L, Plenert W, Aarskog D. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: effect on vitamin D metabolites, calcium, and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 652-658.
19. Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. Murray RK (ed). Harper's Biochemistry. 2th edition, a Medical book, Middle East Edition, 1988: 502-510.
20. Lynch E. Ionized Calcium: Pediatric Perspective *Pediatr Clin North Am* 1990; 37: 373-389.
21. Nicholson JF. Pesce MA. Laboratory Medicine And Reference Tables. Berhman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Jenson HB (ed). Nelson Textbook of Pediatrics, 18. Edition; Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2007: 2944-2949.
22. Popovtzer MM, Knochel JP. Kumar R. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity. Schrier RW (ed). Renal and Electrolyt Disorders. Fifth edit, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 241-319.
23. Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997; 131: 252-257.
24. Hatemi H. Osteoporoz tanı ve ayırıcı tanı. Endokrinolojide yönelimler. *Yeni Tıp Dergisi* 1998; 7: 76-80.

25. Kumandaş S, Kurtoglu S. Çocukluk dönemi ALP enziminin değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 1992; 9: 68–71.
26. Özkan B. Kemik döngüsü parametrelerinin değerlendirilmesi. Yordam N, Alikışifoğlu A, Bideci A (ed). *Çocuk ve Adolesanlarda Endokrin Testler*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006: 269–288.
27. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389-1400.
28. Larry G. Rickets and Hypervitaminosis D. Berhman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18. Edition, 2007: 253-264.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
30. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716.
31. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73-78.
32. Miller BE, Norman AW. Vitamin D. Machlin LJ (eds). *Handbook of Vitamins*. New York: Marcel Dekker, 1984: 46–97.
33. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 24-29.
34. Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1141-1147.
35. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-1353.
36. Keck E, Gollnick B, Reinhardt D, Karch D, Peerenboom H, Kruskemper HL. Calcium metabolism and vitamin D metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 52-55.
37. Dent CE, Richens A, Rowe DJ, Stamp TC. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970; 4: 69-72.

38. Yürekli V, Akkuş S, Akhan G. Uzun süreli antiepileptik ilaç tedavisine bağlı osteomalazi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 34-37.
39. LA Fitzpatrick. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsi & Behavior* 2004; 5: 3-15.
40. Stephen LJ, McLennan AR, Harrison JH. Bone density and epileptic drugs: a case controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342.
41. Herzog AG, Klein P, Jacobs AR. Testosterone versus testosterone and testolactone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Neurology* 1998; 50: 782-784.
42. Lau KH, Nakade O, Barr B, Taylor AK, Houchin K, Baylink DJ. Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2347-2353.
43. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/3/1/36> [last accessed on 24th Dec 2008]. Erişim tarihi: 08.30.2011.
44. Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115: 177-186.
45. Özen Ş, Haspolat K. D vitamini, kalsiyum, kemik metabolizması ve psikiyatrik bozukluklar. *Klinik Psikiyatri* 2003; 6: 102-113.
46. Kimura A. Osteopathy and therapeutic effect of 1 alpha-OH-D3 in severely handicapped children. *No To Hattatsu* 1991; 23: 265-272.
47. Lamberg-Allardt C, Wilska M, Saraste KL. Vitamin D status of ambulatory and nonambulatory mentally retarded children with and without carbamazepine treatment. *Ann Nutr Metab* 1990; 34: 216-220.
48. Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, Dawson-Hughes B, De Laet C, et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 527-536.

49. Özaras N. Genel kavramlar. Yalçın S, Özaras N, Dormans J, Sussman M (ed). Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon. İstanbul: Mas Matbaacılık, 2000: 13-20.
50. Jekovec-Vrhovsek M, Kocijancic A, Prezelj J. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full-time care. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 403-405.
51. Ilıkkın DY, Yalçın E. Changes in skeletal maturation and mineralization in children with cerebral palsy and evaluation of related factors. *J Child Neurol* 2001; 16: 425-30.
52. Anselme K, Noel B, Limosino D, Bianchi F, Morin C, Hardouin P. Comparative study of the in vitro characteristics of osteoblasts from paralytic and non-paralytic children. *Spinal Cord* 2000; 38: 622-629.
53. Klimentko VA, Dudin MG, Danilova NA. Role of hormonal factors in the regulation of bone tissue metabolism in the children with cerebral palsy. *Ortop Travmatol Protez* 1991; 10: 37-41.
54. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ* 2003; 5: 509-15.
55. Pietschmann P, Kudlacek S, Grisar J, Spitzauer S, Woloszczuk W, Willvonseder R, Peterlik M. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 444-451.
56. Rajantie J, Lamberg-Allardt C, Wilska M. Does carbamazepine treatment lead to a need of extra vitamin D in some mentally retarded children? *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 325-328.
57. King W, Levin R, Schmidt R, Oestreich A, Heubi J. Prevalence of reduced bone mass in children and adults with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 12-16.
58. Kilpinen-Loisa P, Nenonen H, Pihko H, Ma kitie O. Highdose vitamin D supplementation in children with cerebral palsy or neuromuscular disorder. *Neuropediatrics* 2007; 38: 167-172.

59. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 229–237.
60. Hatun S, Bereket A, Çalıkoğlu A, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224-41.
61. Kruse K, Bartels H. Paratioid function in different stages of vitamin D deficiency rickets. *Eur Pediatr* 1984; 141: 158–162.
62. Russell WC. Bone Structure, Growth and Hormonal Regulation. Berhman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Jenson HB (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. Edition, 2007: 2893-2895.
63. Larry A. Greenbaum, Rickets and Hypervitaminosis D. Berhman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Jenson HB (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. Edition, 2007: 253-264.
64. Nicholson JF. Pesce MA. Laboratory Medicine And Reference Tables. Berhman RE, Kliegman RM, Stanton BF, Jenson HB (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. Edition; Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2010: 2948-2950.
65. Cashman KD, Hill TR, Cotter AA. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1039–1044.
66. Johnston MV. Seizures in Childhood. Behrman RE. Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2004: 1993- 2009.
67. Offermann G, Pinto V, Kruse R. Antiepileptic drugs and vitamin D supplementation. *Epilepsia* 1979; 20: 3-15.
68. Kruse R. Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 1968; 116: 378-380.
69. Richens A, Rowe DJ, Dent CE, Stamp TC. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Br Med J* 1970; 4: 69-72.

70. Giray T, Vitrinel A, Cömert S, Deniz NÇ, Çiler G, Kesler E, et al. Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2005; 40: 221-226.
71. Kafalı G, Ercelsan T, Tanzer F. Effect of antiepileptic drugs on bone in children between ages 6 and 12 years. *Clin Pediatr* 1999; 38: 93- 98.
72. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure* 2002; 11: 377- 380.
73. Erbayat AE, Sedaroğlu A, Tumer L, Gücüyener K, Hasanoğlu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 933- 939.
74. Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Odabas D, Tuncer O, Atas B. No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid functions in children. *Int J Neurosci* 2002; 112: 1371- 1374.
75. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term antiepileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002; 44: 466.
76. Hoikka V, Alhava EM, Karjalainen P. Carbamazepine and bone mineral metabolism. *Acta Neurol Scand* 1984; 70: 77-80.
77. Boran P, Yılmaz Y, Turan S, Bereket A. Karbameazepin ve Valproat monoterapilerinin tiroid fonksiyonu, lipid ve kemik metabolizması üzerine etkileri. *Çocuk Dergisi (Logos)* 2004; 4: 157-162.
78. Aka S, Erverdi D, Göğcü Ş, Demirkol A, Yavrucu S, Özgüner A. Antiepileptik ilaç kullanan çocuklarda serum kalsiyum düzeyleri. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 2000; 22: 154-156.
79. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk—A metaanalysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 277-286.
80. Bergqvist AGC, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 66-71.

81. Nettekoven S, Strohle A, Trunz B. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1369-1377.
82. El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. *Bone* 2008; 43: 149-155.
83. Nicolaidou P, Georgouli H, Kotsalis H. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: Prospective monitoring study. *J Child Neurol* 2006; 21: 205-209.
84. Renée A, Shellhaas MD, Amanda MS, Barks K, Sucheta MJ. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy *Pediatr Neurol* 2010; 42: 422–426.
85. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakci H. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 177-181.
86. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006; 47: 510-515.
87. Yıldırım K, Şener K, Uğur M, Erdal A, Karatay S. Antiepileptik İlaç Kullanan Hastalarda Kemik Mineral Yoğunlukları. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2002; 12: 8-14.
88. Baer MT, Kozlowski BW, Blyler EM, Trahms CM, Taylor ML, Hogan MP. Vitamin D, calcium, and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1042-1051.
89. Boluk A, Guzelipek M, Savlı H. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacol Res* 2004; 50: 93-97.
90. Heller HJ, Sakhaee K. Anticonvulsant-induced bone disease: a plea for monitoring and treatment. *Arch Neurol* 2001; 9: 1352-1353.
91. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007; 18: 129-142.

92. Gough H, Goggin T, Bissessar A, Baker M, Crowley M, Callaghan N. A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, UV exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. *QJ Med* 1986; 59: 569-577.
93. Bogliun G, Beghi E, Crespi V, Delodovici L, d'Amico P. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 284-288.
94. Sullivan PB, Lambert B, Rose M, Ford-Adams M, Johnson A, Griffiths P. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford feeding study. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 674-680.
95. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ. Bone mineral density in children and adolescents who have spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1671-1681.

6. EKLER

HASTA VE KONTROL GRUBU İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Fırat üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde yapılacak olan bu çalışma; sinir sistemi bozukluğu olan (zeka geriliği, menenjit sekelleri, felçli, doğuştan engelli, geçirmiş olduğu herhangi bir sinir sistemi hastalığına bağlı hareket kısıtlılığı olanlar, kas hastalığı olanlar, sara hastalığı ve uzun süredir havale engelleyici ilaç kullananlar) çocuklarda vitamin D eksikliğinin görülme sıklığı ve gelişimi üzerine etkili olan faktörleri tespit etmeyi ve hastalarımızda ciddi kemik kayıpları oluşmadan önlem almayı amaçlamaktadır. Bu tarz problemleri olan hastalarımızda yaşam kalitesi hareket kısıtlılığı, güneşe maruziyetin az olması, beslenme problemleri nedeniyle düşmektedir. Tüm bunlara kemik gelişimi üzerinde etkisi çok önemli olan vitamin D eksikliğinin eklenmesi hastanın genel durumunu daha da kötüleştirmektedir. Vitamin D eksikliğini göstermede çok basit bir yöntem olan serum göstergeleri bize yol gösterecektir. Amacımız vitamin D eksikliğini önceden tespit ederek hastaları tedavi yoluyla korumaya almak, güneşe maruziyet, beslenme, fizik tedavi ve rehabilitasyon konularında bilgilendirmektir.

Bu çalışmada size ek hiçbir girişim yapılmadan rutin tetkik amacıyla damar yolundan alınacak kanlarınıza ilaveten sizin rızanızla 2 ml kan alınacaktır. Sizden alınan kan örneğinden paratiroid hormon ve 25-OH vitamin D düzeyine bakılacaktır.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde/çocuğunuzda sinir sistemi bozukluğuna bağlı bir hastalığın bulunmasıdır. Bu hasta grubunda vitamin D eksikliğine sık rastlanmaktadır.

Siz/çocuğunuz tamamen sağlıklısınız. Hastanemize genel tarama amacıyla başvurmuş bulunmaktasınız. Fakat sağlıklı çocuklarda da zaman zaman beslenme düzensizliklerinden dolayı vitamin D eksikliği görülmekte ve bazen gözden kaçmaktadır. Yapılan rutin tetkikleriniz sırasında sizden/çocuğunuzdan alınacak 1 cc kan ile vitamin D ve paratiroid hormon çalıştırılacak ve böylece sağlıklı gruplardaki normal değerler de tespit edilecektir. Eğer vitamin D eksikliği saptanırsa size de vitamin D tedavisi başlanacaktır.

Sizlerin bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz, araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecek ve size ek bir ödeme de yapılmayacaktır, katılmayı reddettiğiniz takdirde size uygulanan tanısal ve tedavi yaklaşımında herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyulabilir.

2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Ancak bunlardan en az zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışma sırasında ortaya çıkabilecek sonuçlar ve gelişebilecek sorunlar katılımcının kendisine ya sorumlusuna iletilecektir.

Bu bilgilendirmeden sonra araştırmaya katılmak isterseniz ilgili formu imzalayınız.

Katılımcının/ailesinin Beyanı

Sayın Doç. Dr. Yaşar ŞEN başkanlığında Sayın Dr. Güneş IŞIK tarafından Fırat Üniversitesi Hastanesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda "Kronik nörolojik hastalığı olan çocuklarda vitamin D eksikliğinin görölme sıklığı ve gelişimi üzerine etkili olan faktörler " adlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafımıza aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütölmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağı bilincindeyim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin

sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Güneş IŞIK'a, 05064930787 ve F.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'ndan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başımıza belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı, unvanı:	Adı soyadı, ünvanı:	Adı soyadı, ünvanı:
Adres:	Adres:	Adres:
Tel:	Tel:	Tel:
İmza:	İmza:	İmza:

KATILIMCI DEĞERLENDİRME FORMU

AD SOYAD:
YAŞ:
TANI:
ADRES/TELF:
ÖYKÜ:

3 günlük beslenme şekli:	Sabah	Öğle	Akşam
1. gün			
2. gün			
3. gün:			

Günlük alınan ortalama kalsiyum miktarı:
Güneşe maruziyet durumu:
Kullandığı ilaçlar:
Fizik tedavi:

FİZİK MUAYENE:

Vücut ağırlığı: (p)
Boy: (p)
Baş çevresi: (p)

LABORATUVAR:

Rutin tetkikler:

Kalsiyum:

Fosfor:

Alkalin fosfataz:

Çalışma için planlanan tetkikler:

Paratiroid hormon:

25-OH vitamin D:

7. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Malatya Yeşilyurt ilçesinde doğdum. İlk, orta, lise ve üniversite eğitimimi Malatya'da tamamladım. 2000-2007 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim gördüm. 2008 yılında Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak göreve başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim.