

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

RİKETSİLİ HASTALARDA KARDİYAK FONKSİYONLAR
VE ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. HÜSEYİN YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ERDAL YILMAZ

ELAZIĞ – 2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN
DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Denizmen AYGÜN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Erdal YILMAZ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı
Öğretim Üyesi
Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

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

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde uzmanlık eğitimime başladığım günden beri bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve uzmanlık tezimin bütün aşamalarına büyük destek ve katkısı olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Erdal Yılmaz'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteklerini bizden esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Denizmen Aygün'e;

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Yaşar Şen ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Bilal Üstündağ ile bütün biyokimya laboratuvarı çalışanlarına;

Bana ve diğer hekim arkadaşlarıma bilgi, gözlem ve tecrübelerini aktaran ve destek olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi bütün hocalarıma;

Klinikte birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve her zaman yardımları ile yanımda bulunan bütün hekim arkadaşlarıma ve kliniğimizdeki bütün çalışanlarımıza;

Her zaman olduğu gibi tez çalışmamın her aşamasında benden sabır ve desteklerini esirgemeyen aileme

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. Özet	1
2. Abstract	3
3. Giriş ve Amaç	5
3.1. Vitamin D	6
3.2. Paratiroid hormonu	9
3.3. Kalsiyum	10
3.4. Fosfor	12
3.5. Alkalen fosfataz	13
3.6. Rikets	14
3.6.1. Tanım ve tarihçe	14
3.6.2. Etiyoloji	16
3.6.3. Patogenez	17
3.6.4. Klinik bulgular	18
3.6.5. Laboratuvar bulguları	20
3.6.6. Radyolojik bulgular	22
3.6.7. Tedavi ve korunma	22
3.7. Serbest radikaller	23
3.7.1. Reaktif oksijen türleri	25
3.7.1.1. Süperoksit radikalleri	26
3.7.1.2. Hidrojen peroksit	26
3.7.1.3. Hidroksil radikalleri	27
3.7.1.4. Hipoklorik asit	28
3.7.1.5. Singlet oksijen	28
3.7.2. Serbest radikallerin vücuttaki etkileri	28
3.7.2.1. Serbest radikallerin lipitlere etkileri	29
3.7.2.2. Serbest radikallerin proteinlere etkileri	31
3.7.2.3. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri	31
3.7.2.4. Serbest radikallerin nükleik asitlere etkileri	31
3.8. Antioksidan savunma sistemleri	32
3.8.1. Endojen antioksidanlar	32
3.8.1.1. Enzim olan endojen antioksidanlar	33
3.8.1.1.1. Süperoksit dismutaz	33

3.8.1.1.2. Glutatyon redüktaz	33
3.8.1.1.3. Glutatyon peroksidaz	34
3.8.1.1.4. Katalaz	35
3.8.1.2. Enzim olmayan endojen antioksidanlar	35
3.8.1.2.1. C vitamini (askorbik asit).....	35
3.8.1.2.2. E vitamini (α -tokoferol)	36
3.8.1.2.3. β -Karoten (A vitamininin ön maddesi)	36
3.8.1.2.4. Melatonin	36
3.8.1.2.5. Glutatyon.....	37
3.8.1.2.6. Ferritin, transferrin ve laktoferrin	37
3.8.2. Ekzojen antioksidanlar	38
3.9. Total antioksidan kapasite.....	38
4. Gereç ve Yöntem.....	40
5. Bulgular.....	43
6. Tartışma	53
7. Kaynaklar	62
8. Özgeçmiş.....	77

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Riketsde sık görülen bazı klinik bulgular	20
Tablo 2: Riketsde görülen laboratuvar bulguları	21
Tablo 3: Artmış reaktif oksijen türlerinin vücuttaki zararlı etkileri	29
Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri	43
Tablo 5: Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	46
Tablo 6: Telekardiyografi ve EKG değerlendirmeleri	46
Tablo 7: Duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi	47
Tablo 8: Kalp volüm fonksiyonlarının değerlendirilmesi	47
Tablo 9: Aort ve sol atriyum çapları ile mitral kapak akım hızları	48
Tablo 10: Parasternal pencereden septum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik hareket hızları.....	49
Tablo 11: Apikal pencereden septum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik hareket hızları.....	49
Tablo 12: Evrelere göre yaş ve biyokimyasal değerleri.....	50
Tablo 13: Duvar kalınlıklarının rikets evrelerine göre değerlendirilmesi.....	50
Tablo 14: Kalp volüm fonksiyonlarının evrelere göre değerlendirilmesi.....	51
Tablo 15: Evrelere göre aort ve sol atriyum çapları ile mitral kapak akım hızları.	
Tablo 16: Evrelere göre parasternal pencereden septum ve sol ventrikül Sistolik ve diyastolik hareket hızları.....	52
Tablo 17: Evrelere göre apikal pencereden septum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik hareket hızları.....	52

KISALTMA LİSTESİ

ALP	: Alkalen fosfataz
ANP	: Atrial natriüretik peptidin
ATP	: Adenozin trifosfat
Ao Diam	: Aort çapı
Apikal IVS A	: Apikal pencereden interventriküler septum geç diyastolik hareket hızı
Apikal IVS E	: Apikal pencereden interventriküler septum erken diyastolik hareket hızı
Apikal IVS S	: Apikal pencereden interventriküler septum sistolik hareket hızı
Apikal LVPW A	: Apikal pencereden sol ventikül arka duvar geç diyastolik hareket hızı
Apikal LVPW E	: Apikal pencereden sol ventikül arka duvar erken diyastolik hareket hızı
Apikal LVPW S	: Apikal pencereden sol ventikül arka duvar sistolik hareket hızı
Ca	: Kalsiyum
Co	: Kobalt
Cr	: Krom
Cu	: Bakır
CAT	: Katalaz
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Ca–SR	: Kalsiyuma duyarlı reseptörler
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EDV	: Diyastol sonu volüm
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESV	: Sistol sonu volüm
Fe	: Demir
FS	: Oransal kısalma
GSH	: Glutatyon
GST	: Glutatyon S–transferaz

GSSG	: Glutasyon disülfıt
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
HO[·]	: Hidroksil
H₂O	: Su
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipoklorid
IGF-1	: İnsüline benzer büyüme faktörü-1
IVS d	: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı
IVS s	: Sistolik interventriküler septum kalınlığı
K⁺	: Potasyum
KBP	: Kalsiyum bağlayan protein
LA/Ao	: Aort çapı/ Sol atriyum çapı
LA Diam	: Sol atriyum çapı
LOOH	: Lipit hidroperoksit
LVID d	: Sol ventikül diyastolik çapı
LVID s	: Sol ventikül sistolik çapı
LVPW d	: Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı
LVPW s	: Sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlığı
Mg	: Magnezyum
Mn	: Manganez
Mo	: Molibden
MLT	: Melatonin
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MVA Velocity	: Mitral kapak geç diyastol akım hızı
MVE Velocity	: Mitral kapak erken diyastol akım hızı
MV E/A Velocity	: Mitral kapak erken diyastol akım hızı/ Mitral kapak geç diyastol akım hızı
Na	: Sodyum
Ni	: Nikel
NO[·]	: Nitrik oksit
NO₂[·]	: Azot dioksit
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
O₂	: Moleküler oksijen
O₂^{↑↓}	: Singlet oksijen

O₃	: Ozon
O₂[·]	: Süperoksit
25(OH)D₃	: 25–hidroksikolekalsiferol
1,25(OH)₂D₃	: 1,25–dihidroksikolekalsiferol
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
ONOO[·]	: Peroksinitrit
P	: Fosfor
PO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PTH	: Paratiroid hormon
Parasternal IVS A:	Parasternal pencereden interventriküler septum geç diyastolik hareket hızı
Parasternal IVS E:	Parasternal pencereden interventriküler septum erken diyastolik hareket hızı
Parasternal IVS S:	Parasternal pencereden interventriküler septum sistolik hareket hızı
Parasternal LVPW A:	Parasternal pencereden sol ventrikül arka duvar geç diyastolik hareket hızı
Parasternal LVPW E:	Parasternal pencereden sol ventrikül arka duvar erken diyastolik hareket hızı
Parasternal LVPW S:	Parasternal pencereden sol ventrikül arka duvar sistolik hareket hızı
R[·]	: Karbon merkezli radikaller
RO[·]	: Alkoksil
RS[·]	: Tiyol radikalleri
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
ROO[·]	: Peroksil
r–SOD	: Rekombinant süperoksit dismutaz
SV	: Sistolik volüm
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAK	: Total antioksidan kapasite
TOS	: Total oksidatif stres
UV	: Ultraviyole
Zn	: Çinko

1. ÖZET

Rikets D vitamini eksikliği sonucunda görülen bir hastalıktır. Uzun süren hipokalsemilerde miyokardiyal disfonksiyonlar gelişebilmektedir.

Oksidan moleküllerinin oluşum hızı ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidan strese yol açmaktadır. Artmış oksidatif stres insanlarda çeşitli hastalıkların oluşumunda ve seyrinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada riketsli hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve antioksidan kapasiteyi ölçmek ve birbirleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya nütrisyonel rikets tanısı almış 20 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 20 sağlıklı çocuk alındı. Tedaviden önce ve tedaviden bir ay sonra alınan kan örneklerinde serum total kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, 25-hidroksivitamin D, paratiroid hormon, total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidatif stres (TOS) seviyeleri ölçüldü. Kardiyak değerlendirme için hastalara telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapıldı.

Hastaların tedavi sonrası kan kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, paratiroid hormon ve D vitamini seviyelerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlemlendi. Riketsli hastalarda tedavi öncesi TAK düzeyi (1.06 ± 0.22 mmol Trolox eq/L), tedavi sonrası (1.13 ± 0.30 mmol Trolox eq/L) ve kontrol grubuna (1.14 ± 0.23 mmol Trolox eq/L) göre daha düşük tespit edilmesine rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tedavi öncesi (21.2 ± 13.2 mmol Trolox eq/L) ve tedavi sonrası (17.6 ± 15.9 mmol Trolox eq/L) bakılan TOS düzeylerinin, kontrol grubuna (7.3 ± 2.4 mmol Trolox eq/L) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Ancak tedavi sonrası TOS düzeyinin tedavi öncesine göre düşük olduğu tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Riketsli olgularda kontrollere göre kardiyak fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamasına karşılık, evre III olgularda diastolik fonksiyonlarda disfonksiyon gelişmeye başladığı görüldü. Evre III olgularda TOS arttıkça interventriküler septum erken diyastolik hız ile arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasada negatif bir ilişki saptandı.

Riketsin ileri evrelerinde kardiyak fonksiyonların olumsuz yönde etkilenmeye başladığı ve oksidatif stresteki artışın da bu etkiye katkıda bulunmuş olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Rikets, kardiyak fonksiyon, total antioksidan kapasite, oksidatif stres

2. ABSTRACT

CARDIAC FUNCTIONS AND TOTAL ANTIOXIDANT ACTIVITY IN CHILDREN WITH VITAMIN D DEFICIENCY RICKETS

Rickets is a disease which occurs in Vitamin D deficiency. Long duration of hypocalcemia can give rise to development of myocardial dysfunctions.

Imbalance between oxidants production rate and antioxidant defence causes oxidant stress. Increased oxidative stress has an important role in occurrence and progress of various diseases. The purpose of this study was measurement of cardiac functions and antioxidant capacity in patients with rickets and evaluated of the relationship between them.

20 patients, diagnosed with nutritional rickets and 20 healthy children as control group were included in the study. Total calcium, phosphor, alkaline phosphatase, 25-dihydroxy Vitamin D, parathyroid hormone, total antioxidant capacity (TAC) and total oxidative stress (TOS) were measured in the blood samples before treatment and 1 month after treatment. Telecardiography, electrocardiography and echocardiography were performed for cardiac evaluation in all patients.

Levels of calcium, phosphor, alkaline phosphatase and parathyroid hormone revealed as statistical significantly improved according to pretreatment. Although, pretreatment levels of TAC (1.06 ± 0.22 mmol Trolox eq/L) were lower than post-treatment levels of TAC (1.13 ± 0.30 mmol Trolox eq/L) and control group (1.14 ± 0.23 mmol Trolox eq/L), there weren't as statistical significantly different. On the other hand pre-treatment (21.2 ± 13.2 mmol Trolox eq/L) and post-treatment (17.6 ± 15.9 mmol Trolox eq/L) levels of TOS were higher than and control group (7.3 ± 2.4 mmol Trolox eq/L) and there were as statistical significantly different

($p < 0.05$) Although post-treatment levels of TOS were lower than pre-treatment levels, there weren't as statistical significantly different.

Although in the patients with rickets weren't determined a significantly different according to control group, in the stage III cases were obsorwed the diastolic dysfunction. In stage III cases, with increasing TOS levels, a negative relationship with interventricular septum early diastolic rate was noted, but there wasn't as statistical significantly different.

In conclusion, cardiac functions were influenced negatively in advanced stages of rickets. We suggest that increase in oxidative stress could be contributed this effect.

Key words: Rickets, cardiac function, total antioxidant capacity, oxidative stress.

3. GİRİŞ

Nütrisyonel rikets terimi, D vitamini ve kalsiyum (Ca) eksikliğine bağlı, gelişmekte olan kemik dokunun yetersiz mineralizasyonunu tanımlamaktadır. Uzun süre sadece anne sütü alınması, güneş ışığından yeterince faydalanamama, koyu deri rengine sahip olma, sıkı vejeteryan diyet ya da lifli diyete bağlı D vitamini ve Ca'un yetersiz alınımı nütrisyonel riketse neden olabilmektedir (1-3).

Vitamin D eksikliğine bağlı rikets olguları, özellikle gelişmemiş ülkeler başta olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde de halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedirler. Ülkemizde, D vitamini destek çalışmalarına rağmen, 0-3 yaş grubundaki çocuklarda halen %6 oranında rikets görülen bölgelerin olduğu bildirilmektedir (4).

Riketse ait klinik bulgular kemik dokuya ait olanlar ve kemik dokuya ait olmayanlar olmak üzere sınıflandırılabilir. İskelet sistemi dışı bulguları olarak hipokalsemiye bağlı tetani, konvülsiyon, laringospazm ve nadiren de kardiyomiyopati görülebilir (5). Nütrisyonel riketsli hastalarda asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu gelişebilir ancak bu durum tedavi ile düzelme gösterir (6).

İnsan metabolizmasında, vücudun oksijen kullandığı normal işlemler sırasında bazı etmenlerin uyarısı ile aktif oksijen ürünleri oluşmaktadır. Bu serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere organizmada antioksidan savunma sistemleri ya da kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir. Sağlıklı bireylerde oluşan reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile antioksidan savunma sistemi arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin ROS lehine bozulması, oksidatif strese ve böylece deoksiribonükleik asit (DNA), protein, karbonhidrat ve lipitlerde yapısal bozulmalara yol açmaktadır (7,8). Sepsis, inflamatuvar hastalıklar,

kardiovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, astım ve bronkopulmoner displazi gibi birçok hastalığın patogeneğinde serbest radikal hasarının önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (9–12).

Rikets sırasında gelişen kardiyak patolojilerin uzun süren hipokalsemiye bağlı olarak geliştiği tahmin edilmekle birlikte bu kardiyak patolojilerin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (13). Çalışmamızda, riketsin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkileri ve riketste görülen patolojik değişiklikler ile oksidatif stres arasındaki olası ilişkilerin araştırılması amaçlandı.

3.1. VİTAMİN D

Vitamin D'nin kolekalsiferol (vitamin D₃) ve ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki temel kaynağı bulunmaktadır. Kolekalsiferol güneş ışınları ya da ultraviyole ışınlarının etkisi ile deride bulunan 7–dehidrokolesterolden sentez edilmektedir. Ergokalsiferol ise bitkisel sterol olan ergosterolün ışınlanması sonucu oluşur. Vitamin D₃, yaz aylarında güneş ışığı etkisi ile deriden sentezlenmekte ya da besinler yoluyla dışarıdan alınmaktadır. Özellikle balık yağında bol miktarda vitamin D₃ bulunur. Yaş, cildin pigmentasyon derecesi, güneş kremi kullanma ve giyinme tarzı gibi bazı faktörler vitamin D₃ sentezi üzerinde etkilidirler. Her iki D vitamini de benzer yolla metabolize olduklarından dolayı genel olarak “D vitamini” şeklinde isimlendirilmektedir (14).

Güneş ışığının etkisi ile deride oluşan kolekalsiferol burada depolanabilir, ancak büyük bir kısmı karaciğerde depolanır. Ayrıca bağırsaklar, kemikler, kaslar ve böbreklerde de depolanır. Diyetle alınan D vitamini ince bağırsağın proksimal kısmından emilerek duktus torasikus yoluyla dolaşıma girer. Bütün D vitamini

şekilleri dolaşımda bulunan alfa–globulin yapısındaki bir D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanırlar (15,16).

İnaktif olan vitamin D₃ ve vitamin D₂ ilk olarak karaciğerde bulunan 25–hidroksilaz enzimi etkisi ile 25–hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃], daha sonrada 1–alfa hidroksilaz enzimi etkisi ile böbreklerde aktif formu olan 1,25–dihidroksikolekalsiferole [1,25(OH)₂D₃] dönüşür. 25(OH)D₃ “kalsidiol”, 1,25(OH)₂D₃ ise “kalsitriol” olarak da isimlendirilir. Yeterli miktarda kalsitriolün varlığında, 25(OH)D₃’ün bir kısmı böbreklerde 24–hidroksilaz aktivitesi ile inaktif formu olan 24,25–dihidroksikolekalsiferole dönüştürülmektedir. 1–Alfa hidroksilaz aktivitesi proksimal renal tübüler hücrelerde, keratinosit, beyin, testis ve aktive mononükleer hücrelerde bulunmaktadır. 1–Alfa hidroksilaz enziminin aktivitesi serum ve dokulardaki Ca, fosfor (P), paratiroid hormon (PTH), kalsidiol, büyüme hormonu, insüline benzer büyüme faktörü–1 (IGF–1), prolaktin, siklik adenzin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz miktarlarının düşük olduğu durumlarda artmaktadır. Tersine enzimin aktivitesi doku ve serumda Ca, P ve 1,25(OH)₂D₃ miktarlarının artması ile baskılanmaktadır. Biyolojik olarak DBP’e bağlı olmayan miktar aktiftir. 25(OH)D₃’ün %0.04’ü, 1,25(OH)₂D₃’nin ise %0.4’ü dolaşımda serbest halde bulunur. Kalsitriol glukorinidasyon, sülfatasyon ve hidroksilasyon yollarıyla katabolize edilerek suda çözünür şekilde idrar ve safra ile atılmaktadır (14,17).

25(OH)D₃ düzeyi, D vitamini depolarını gösteren en iyi parametre olarak kabul edilmektedir. 25(OH)D₃’ün yarı ömrü yaklaşık olarak 20 gündür. D vitaminin asıl görevi, bağırsaklar ve böbreklerden Ca ile P’un emilimini sağlamaktır. Vitamin D’nin yokluğunda Ca’un emilim düzeyi %10–15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle bu %30–80 düzeylerine çıkar. Böbrekler primer olarak PTH’un etkisi altındadır. Organizmada Ca dengesi başlıca bağırsaklar, P dengesi ise başlıca böbrekler

tarafından düzenlenir. Bağırsak mukoza epiteline gelen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sitozolde bulunan reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada Ca bağlayan protein mRNA'sının yapılmasını sağlar. Bu spesifik mesajcı ribonükleik asit (mRNA) yardımıyla barsak mukoza hücrelerinden sentez edilen Ca bağlayan protein (KBP), Ca'un bağırsaktan kana geçişini düzenler. D vitamini eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda yapılan çalışmalar, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ enjeksiyonundan yarım saat sonra bağırsak mukoza epitel hücresi fırçamsı kenarlarında alkalen fosfataz (ALP) ve Ca bağımlı adenozin trifosfat (ATP) aktivitelerinin artması sonucu Ca emiliminin arttığını göstermiştir (18,19).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reseptörleri bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu dışında deri, lenfositler, monositler, kalp kası, meme ve anterior hipofiz bezinde de bulunmaktadır (20).

D vitamini eksikliğinin kas hücrelerinde intraselüler Ca metabolizmasını bozduğu ve böylece kas güçsüzlüğüne yol açtığı, bu durumda konjestif kalp yetmezliği patogeneziye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Konjestif kalp yetmezliğinin şiddetinde önemli bir gösterge olan atrial natriüretik peptidin (ANP) dolaşımdaki seviyesi ile $25(\text{OH})\text{D}_3$ seviyesi arasında ters bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir (21,22).

D vitamini normal büyüme-gelişme, kemiklerin ve dişlerin gelişimi için gereklidir. Günlük gereksinim her yaş için 400 Ü, pretermlerde ilk aylarda bunun iki katıdır. Günde 2000–4000 Ü D vitaminin birkaç ay süre ile alınması toksik belirtilere yol açar. D vitamini fazlalığında bulantı, ishal, polidipsi, poliüri ve tartı kaybı gibi belirti ve bulgular görülür. Hiperkalsemi sonucu böbrek taşları oluşabilir (23).

3.2. PARATİROİD HORMONU

Paratiroid bezi 3. ve 4. faringeal keseciklerin endodermal yapraklarından gelişmiş olup, her iki tiroid lobunun üst ve alt bölgelerinde yerleşmiştir. Paratiroid hormonu burada bulunan chief hücrelerinden salgılanmaktadır. İlk başta 119 aminoasitli preproPTH olan paratiroid hormonu çeşitli işlemlerden geçtikten sonra 9.5 kD ağırlığında 84 aminoasitli düz polipeptid yapılı bir hormon halini alır. 84 aminoasitten sadece 34'ü aktivite gösterir. Sentezlenen PTH sekretuar granüllerde paketlenir ve gerek duyuldukça sekrete edilir. Paratiroid hormonu geni 11. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Normal plazma seviyesi 10–55pg/ml olup yarı ömrü yaklaşık olarak 10 dakikadır. Karaciğer ve böbrek tarafından değişik bölgelerinden parçalanarak inaktif hale getirilir. İnaktif olan parçaların biyolojik yarı ömrü daha uzundur ve serumda birikir (24,25).

Paratiroid hormon yapım ve salınımı kandaki iyonize Ca miktarı ile ilişkilidir. Hipokalsemi hormon salgılanması artarken, hiperkalsemi azalır. Serum magnezyum (Mg) düzeyi de serum Ca düzeyi gibi PTH seviyesi üzerine etki eder. Magnezyum, PTH'un sentezinden çok salınımını artırır ve Mg eksikliğinde PTH'a reseptör düzeyinde direnç gelişir. Kalsiyum konsantrasyonu düşük olsa bile beklenen PTH artışı olmaz (26).

Kan Ca ve Mg düzeyleri dışında dopamin, histamin, serotonin, somatostatin, prolaktin, glukagon, kortizol, prostaglandinler, kalsitonin ve katekolaminler gibi bazı hormonların da PTH salınımı üzerine etkileri vardır. Bunların birçoğunun etki şekilleri ve önemi bilinmemekle birlikte, bazılarının iyonize Ca düzeyi üzerinden etkili oldukları bildirilmiştir (27).

Paratiroid hormonunun ana hedef hücreleri kemik ve böbrek tübülüs hücreleridir. Paratiroid hormonu hücre membranında bulunan G-proteini aracılığıyla cAMP'yi arttırarak hücre üzerinde etkili olmaktadır (26).

Paratiroid hormonu osteoklastları aktivite ederek kemiklerden Ca'u mobilize eder ve Ca'un böbrek tübülüs hücrelerinden reabsorbsiyonunu artırır. Ayrıca vitamin D'nin böbreklerde aktif dihidroksi formuna dönüşmesini, gastrointestinal kanaldan Ca emilimini ve idrarla da P atılımını arttırır (28).

Sonuçta PTH etkisiyle ekstraselüler sıvıda Ca düzeyi yüksek, P düzeyi ise görece düşük tutulur, bu şekilde Ca'un ekstraselüler sıvıdan kemiğe geçişi önlenir (26).

3.3. KALSİYUM

Kalsiyum insan vücudunda en fazla bulunan katyon olup %99'u iskelet sisteminde, kalan %1'lik bölümü ise hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunmaktadır. Bu kısım enzim sentezinde ve sekresyonunda, nöronal ve nöromusküler iletimde ve kas kontraksiyonları gibi çeşitli biyokimyasal olaylarda görev almaktadır (29).

Hücre dışı sıvıda bulunan Ca'un %50'si iyonize halde bulunurken, %40'ı proteinlere bağlı, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlı bulunur. Proteinlere bağlı Ca'un %80-90'ı albumine bağlıdır. Bir gram albumin 0.8 mg/dl Ca'u bağlar (19).

İskelette Ca birikimi büyüme dönemlerinde hızla artar, yenidoğan bir çocukta Ca miktarı yaklaşık 25gramdır. Bu değer erişkin dönemde bayanlarda 900gram, erkeklerde ise 1200grama kadar yükselir. Büyümenin durması ile kemiklerde Ca birikmesi sıfırlı değerlere kadar iner. Yirmi yaşına kadar erişkin kemik kitlesinin %90'nı kazanılır, geriye kalan %10'luk kısmı ise üçüncü dekata kadar kazanılır. Bu dönemden sonra sürekli olarak iskelet Ca kitlesi azalır (30,31).

Biyolojik önemi olan hücre dışı iyonize Ca'dur (Ca^{2+}). Serum Ca konsantrasyonu iyonize serum Ca^{2+} konsantrasyonu üzerinden düzenlenir. İyonize serum Ca^{2+} konsantrasyonu başlıca PTH ve D vitamini tarafından düzenlenmektedir (32). Plazma Ca konsantrasyonunun normal değerleri çocukluk çağında ve adölesan dönemde 8.8–10.4 mg/dl'dir (33).

Serum Ca konsantrasyonu serum albumin, kreatinin, PTH, P ve kan pH değerine bağlıdır. Serum Ca konsantrasyonundaki değişikliklerin yaklaşık %75'i genetik faktörlere bağlıdır (34).

Kan pH'ı alkali olduğunda Ca'un albumine bağlanması artmakta ve bu durum da Ca değerinde düşüşe sebep olmaktadır. Kan pH'ı asidik olduğunda ise Ca'un albumine bağlanması azalmakta ve serbest Ca miktarı artmaktadır (35).

Günlük Ca ihtiyacı 0–6 ay arasında 210mg, 7–12 ay arasında 270mg, 1–3 yaş arasında 500mg, 4–8 yaş arasında 800mg'dır. Anne sütünde 300mg/L, formül mamalarda 530 mg/L, inek sütünde ise 1200mg/L düzeyinde Ca vardır (36).

Anne sütünde Ca düzeyinin düşük olmasına karşın, Ca/P oranının 2 olması ve anne sütünün laktoz içermesi nedeniyle Ca emilimi yüksek orandadır. Kalsiyumun ana besin kaynakları süt, süt ürünleri ve yeşil yapraklı bitkilerdir. Diyetle alınan Ca'un %20–30'u duodenum ve jejunumun üst kısımlarından emilir (33).

İyonize Ca hücrelere özel transmembran protein kanallarından girmektedir. Voltaja bağımlı Ca kanalları, hücre stoplazmasına hızlı Ca akışını sağlamak için plazma mebranının depolarizasyonu sonucu açılmaktadır. Bu kanallar nöronlar, kalp kası, iskelet kası, düz kaslar, çeşitli endokrin bezler, gastrik mukoza, lökositler ve trombositlerde bulunmaktadır (37).

Kasların kasılmasında Ca'un önemli bir rolü vardır. Sadece kardiyak siklusun depolarizasyon ve repolarizasyon fazı için değil, aynı zamanda aktive olmuş aktin

tarafından miyozinin çapraz bağ yaparak kasılmasını sağlaması için de Ca'a ihtiyaç vardır (38). Hipokalsemi kardiyak impulsların iletiminde gecikmeye ve kasılma gücünde azalmaya sebep olur (39).

Renal glomerüllerden günlük 10gr Ca filtre edilmektedir, bunun 2/3'ü proksimal tübüllerden, %30'u da distal tübüllerden geri emilmektedir. Sadece filtre edilen Ca'nun %2'si idrarla atılmaktadır. Paratiroid hormon ve kalsitonin proksimal tübüllere etkiyerek Ca'un aktif transportla geri emilmesini sağlamaktadır. Aynı zamanda proksimal tübüllerde sodyuma (Na) bağlı olarak da Ca'un pasif geri emilimi sağlanmaktadır. Distal tübüllerde Ca geri emilimi ise PTH, kalsitonin, Ca-SR (kalsiyuma duyarlı reseptörler) ve ilaçlar tarafından düzenlenmektedir (40). Kalsiyum dengesini sağlayan en önemli mekanizma Ca'un bağırsaklardan emilimidir. Vitamin D, PTH, kalsitonin, glukokortikoidler ve seks steroidleri bu dengeyi korumda en önemli faktörlerdir (19).

Serum P düzeyinin akut ya da kronik yükselmesi idrarla Ca atılımını azaltırken, serum P düzeyinin düşmesi hiperkalsiüri ile sonuçlanır. Hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlar da idrarla atılan Ca miktarını etkiler. Mineralokortikoid hormonlar hücre dışı sıvı miktarını arttırarak idrarla atılan Ca miktarını arttırırlar (41).

3.4. FOSFOR

Fosfor vücudun tüm minerallerinin yaklaşık %2'sini oluşturmakta ve erişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 600–900gr arasında organik ve inorganik bileşikler halinde P bulunmaktadır. Fosforun yaklaşık %80'i erimeyen kalsiyum–fosfat bileşikleri şeklinde dişlerde ve kemiklerde bulunur. Asitte çözünür olan kısmının %10'u proteine bağlıdır, %5'i ise Ca, Na ve Mg ile kompleks oluşturmuş halde

bulunur. Geriye kalan %5'i filtre edilebilen serbest P'dir. Fosfor hücrelerde plazma membran lipidleri, ATP, DNA ve RNA'nın yapısında bulunur (42,43).

Fosfor daha çok süt ve süt ürünleri ile alınmakta olup et ve balıkta da yüksek oranda P bulunmaktadır. Yeşil sebzeler, meyvelere oranla daha fazla P içermektedir (44).

Fosfor homeostazisi, P'un intestinal emilimi, böbreklerden olan geri emilimi ve kemikler ile dokulardaki değişimi yoluyla sağlanmaktadır. Böbreğin bu dengeyi korumadaki görevi büyüktür. Fosforun %70'i proksimal tübüllerden, %30'u ise distal tübüllerden reabsorbe edilir. Diyetle alınan P'un büyük bir kısmı jejunumdan, kalan kısmı da duodenum ve ileumdan emilmektedir (33,45).

Fosfat emilimi hipofosfatemide, kronik hipokalsemide, insülin uygulanması durumunda ve hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlarda artmaktadır. Kalsitriol, glukokortikoidler, glukagon ve PTH tarafından da renal tübüler geri emilim engellenmektedir (46).

Normal serum P değerleri erişkinde 2.5–4.5mg/dL, çocuklarda 4–6.5mg/dL arasında değişmektedir. Serum değerleri yaş, çocuğun büyüme durumu, diyetle alım miktarı ve günün farklı zamanında yapılan ölçümlere göre değişmektedir. İnfant ve erken çocukluk döneminde serum P'u en yüksek düzeydedir (45).

3.5. ALKALEN FOSFATAZ

Yeni kemiklerin yapımı ve eski kemiklerin tamirinde osteoblastların önemli rolleri vardır (47). Osteoblastlar ALP yönünden zengin hücrelerdir, rikets gibi aktivitelerinin arttığı durumlarda serum ALP seviyesi de yükselir. Kemik dokusunun yanında bağırsaklar, böbrekler, karaciğer ve lökositler tarafından da ALP üretilmektedir, ancak riketsdeki yüksek ALP düzeyleri kemik dokusundaki artmış osteoblastik aktiviteden kaynaklanır (48).

Rikets hastalarında ALP daima yüksek olup bu yükselme hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Çocuklarda normal ALP değeri 100–300Ü/L’dir. Alkalen fosfataz enzimi riketsde en erken yükselen biyokimyasal parametredir. Radyolojik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde önemi daha da artar (49,50).

Alkalen fosfataz değerleri yorumlanırken çocuğun yaşı dikkate alınmalıdır. Serum ALP düzeylerinin yenidoğan dönemi, büyümenin hızlı olduğu dönemler ve adolesan döneminde fizyolojik olarak yüksek olabileceği unutulmamalıdır (48).

Hipotiroidi, çinko eksikliği, skorbüt, malnütrisyon, hipofosfatazya, akondroplazi ve D vitamini intoksikasyonlarında ise ALP değeri normalden daha düşüktür. Ağır protein enerji malnütrisyonlu çocuklarda da rikets olsa dahi ALP değerinin yükselmeyeceği unutulmamalıdır (47).

3.6. RİKETS

3.6.1. Tanım ve Tarihçe

Büyüyen organizmanın düzenli ve sağlam bir iskelet sistemi gelişimi için dengeli Ca ve P alımına ihtiyacı vardır. Serum Ca ve P miktarının düşüklüğü çocuklarda kemik mineralizasyonun ve gelişiminin bozulduğu rikets ya da diğer adıyla rahitis denilen hastalık tablosunu oluşturur (51).

Rikets Yunancada bükülme, ekstremitelerde eğilme anlamına gelmektedir. Hastalık eski çağlardan beri bilinmektedir. O dönemlerde riketsden korunmak için güneş altında dinlenme tavsiye edilmekteydi. Kuzey Avrupa ülkelerinde o yıllarda yaygın olan bu hastalık ressamlar tarafından çizilen çocuk figürlerinde de görülmektedir. Çizilen figürlerde riketsin bulguları olan “O bacak”, “kaput kuadratum” ve metafizlerde genişlemeye bağlı el bileklerinde genişlemeleri olan çocuklar görülmektedir (52).

Rikets hakkında geniş kapsamlı bilgi içeren ilk kitap Francis Glisson tarafından yazılan “de Rachitides” adlı kitaptır. Snadecki 1822 yılında, güneş ışığının riketsin önlenmesi ve tedavisinde etkin olduğunu vurgulamıştır. Daha sonraki yıllarda Mellanby tarafından riketsin balık yağı kullanımı ile önenebileceği ve Mc Collum tarafından ise balık yağındaki riketsi önleyen ve tedavi eden maddenin D vitamini olduğu kanıtlanmıştır. D vitaminin keşfinden sonra, mamalara katılması ile nütrisyonel rikets vakalarında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Bu gelişmelere rağmen nütrisyonel rikets vakalarında dönemsel olarak artmalar görülmüştür. Bu artışın nedenleri arasında ev içinde yaşam, sadece anne sütü ile beslenme, D vitamininden yoksun gıdalarla beslenme, güneşin deri kanserleri oluşturacağı korkusu nedeni ile güneş koruyucu kremler kullanma ve maternal D vitamini eksikliği sayılabilir (52,53).

Ülkemizde D vitamini suplementasyonuna yönelik önemli çalışmalar yapılıyor olmasına rağmen, rikets görülme sıklığının halen %1,6–19 arasında olduğu bildirilmektedir(47). Özellikle de Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerimizde rikets sorunu halen önemini korumaktadır (47,54). Sağlık Bakanlığı en son olarak 2004 yılında başlattığı “1 milyon çocuğa 1 yaşına kadar ücretsiz D vitamini” projesi ile bu oranı aşağıya çekmeyi hedeflemiştir (55).

Hastalığın sadece yeterli derecede güneş görmeyen ülkelerde değil, aynı zamanda bol güneş alan ülkelerde de görülmesi ve gelişmiş ülkelerde bazı etnik gruplar ve çocuklarda da rikets vakalarının artması konunun yeniden güncelleşmesine neden olmuştur (56,57).

Bu nedenle “American Academy of Pediatrics” (AAP), “European Society of Pediatric Endocrinology” (ESPE) ve “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) gibi uzman kuruluşlar bu konu üzerinde çalışmalar yapmışlardır. D vitamini

eksikliği ya da yetersizliği kavramları, risk faktörleri, maternal D vitamini eksikliği, D vitamini suplementasyonu ve tedavi protokolleri ile D vitamini eksikliği ya da yetersizliğine bağlı erişkin dönemde ortaya çıkabilen bazı hastalıklar gibi konuları tekrar değerlendirmiş ve konuya ilişkin ayrıntılı raporlar yayınlamışlardır (57–59).

3.6.2. Etiyoloji

Çocuklarda D vitamini kaynağı doğum öncesi plasental geçiş, doğum sonrası ise anne sütü ve deriden güneş ışınlarının etkisi ile sentezlenmesidir. Anne adaylarının çeşitli nedenlere bağlı olarak yeterli derecede güneş ışığı almaması ve yeterli miktarda D vitamini almaması erken bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin görülmesine sebep olabilmektedir (47).

Yenidoğan dönemi ve erken süt çocukluğu döneminde bebeklerin D vitamini düzeyleri annelerin D vitamini düzeyleri ile benzerlik göstermektedir. Bu nedenle erken bebeklik dönemindeki D vitamini düzeyi açısından annenin D vitamini düzeyi önemli rol oynarken, daha sonraki dönemlerde güneş ışınlarının etkisi ön plana çıkmaktadır (55).

Rikets her yaşta görülmekle birlikte, 9–36 aylar arasında ve puberte döneminde olmak üzere gelişimin hızlı olduğu iki dönemde sık karşılaşılmaktadır. Çocukluk döneminde en sık 2 yaş altı dönemde görülmektedir. Bu dönemde yeterli derecede güneş ışığı alamama, D vitamini alım azlığı ve sadece anne sütü alma başlıca sebepler arasındadır. Puberte döneminde ise kültürel sebepler, sıkı vejetaryen diyet, Ca ve D vitamininden fakir beslenme, Ca emilimini azaltan fitat, okzalat ve fosfat gibi maddelerden zengin beslenme rikets gelişiminde önemli rol oynamaktadır (51).

Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalarda da sosyoekonomik düzeyin düşük olması, örtülü giyinme, eğitim düzeyinin düşük olması, beslenme desteğinin yetersiz

olması ve prematüritenin nütrisyonel rikets gelişimi açısından önemli risk faktörlerini oluşturduğu belirlenmiştir (47,60). Riketsin görülme sıklığı mevsimsel olarak değişmektedir. En sık ilkbahar ve yaz mevsimi başlarında görülmektedir (55).

Nütrisyonel rikets dışında D vitamini metabolizması ya da Ca ve P dengesini bozan karaciğer ve böbrek hastalıkları sırasında da rikets gelişebilir. Malabsorbsiyon sendromları, fenitoin ya da fenobarbital gibi anti konvülzanların kullanımı sırasında da rikets tablosu görülebilir (23).

D vitamininin yapımında ya da kullanımındaki bozukluklar “D vitaminine bağımlı rikets”, Ca ve P metabolizmasındaki bozukluklar da “D vitaminine dirençli rikets” tabloları gibi seyrek görülen klinik durumlara yol açabilirler. Böbrekte hidroksilaz enziminin eksikliği sonucu $1,25(OH)_2D_3$ vitamininin yapılamaması durumunda “D vitaminine bağımlı rikets tip I”, kanda aktif D vitamininin normal düzeylerde olmasına karşın dokularda reseptör sorunu nedeni ile gelişen rikets için ise “D vitaminine bağımlı rikets tip II” terimleri kullanılır. D vitaminine dirençli rikets, X’e bağlı geçişli kalıtsal bir tablodur. Böbreklerde tübüler P geri emilimindeki bir defekte bağlı olarak fosfatüri, hipofosfatemi ve rikets tablosu gelişir (20,61,62).

3.6.3. Patogenez

Kemik dokusu yaşam boyunca aktif bir metabolik sürece sahiptir. Bu süreçte yeni kemik yapımı ve hasarlı kemik dokuların tamiri için Ca ve P’a ihtiyaç vardır. Kemik yapımından osteoblastlar, yıkımından ise osteoklastlar sorumludur. Rikets, gelişimi devam eden kemik dokunun mineralizasyonunu etkilediğinden dolayı, kemiğin yapımı ve sağlamlığı etkilenmektedir. Mineralizasyon aksayınca kondrositlerde düzensiz matriks proteini yapımı artmakta ve kemik metafizlerinde yumuşama ve düzensizlikler gelişmektedir (47,63).

Vitamin D'nin azalması bağırsaklardan Ca ve P emiliminin azalmasına sebep olmaktadır. Emilimin azalması kemiklerde mineralizasyonun bozulmasına ve serum Ca değerinin düşmesine sebep olmaktadır. Paratiroid hormon ve D vitamini etkisi ile kemiklerden Ca mobilize edilerek serum Ca seviyesi korunmaya çalışılmaktadır. Bu olaylar ilerlerken klinik ve biyokimyasal bulgular belirginleşmektedir (47).

Vitamin D eksikliğine bağlı organizmanın Ca ihtiyacının bağırsaklar yerine kemiklerden sağlandığı bu süreç sonunda nütrisyonel rikets gelişmektedir. Vitamin D yetersizliğinin başlangıcı ile rikets gelişimi arasındaki süre çocuktan çocuğa değişkenlik göstermektedir. Ayrıca riketsin evrelerine göre farklı derecelerde klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkmaktadır (64).

3.6.4. Klinik Bulgular

Riketsde hem iskelet sistemine hem de diğer sistemlere ait bulgular gözlenebilir. Riketse ait fizik muayene bulguları da riketsin evresine göre değişmektedir. İlk dönemlerde herhangi bir klinik bulgu gözlenmezken, ileri evrelerde kemik kırıkları gözlenebilmektedir (47). Klinik ve radyolojik bulgular daha çok uzun kemiklerin epifizleri ve kosto-kondral bileşkeler gibi kemiklerin hızlı büyüyen bölgelerinde görülmektedir. İskelet deformiteleri özellikle uzun süren rikets kliniği sonrası gelişmektedir (20).

Riketsde görülen kemik dokuya ait fizik muayene bulguları arasında el-bilek kemiklerinde genişleme, fontanel kapanmasında gecikme, "kraniotabes", "kosta tespihleri", diş çıkarmada gecikme, "kaput kuadratum", "frontal bossing", dişlerde kolay çürüme ve diş minesini hipoplazisi vardır. Ayrıca "O bacak" deformitesi ya da "X bacak" deformitesi, "Harrison oluğu", "güvercin göğsü" deformitesi, kifoz, doğumda problem oluşturabilecek pelvik darlıklar, daha çok yeşil ağaç kırıkları

olmak üzere kostal ya da alt ekstremite kırıkları, Brown tümörü ve ekstremite ağrıları sayılabilir (55,57).

Yapılan çalışmalarda el bilekleri ve kosto-kondral bileşkelerdeki genişlemelerin riketse ait bulgular arasında en sık görülen ve en spesifik bulgular olduğu bildirilmiştir (65).

İskelet sistemi dışındaki bulgular ise hipokalsemiye bağlı tetani, konvülsiyon, laringospazm, kardiyomiyopati, geç evrelerde kalp yetmezliği ve ölümdür. Bunun yanında motor gelişimde gecikme, hipotoni, proksimal kaslarda miyopati, büyüme geriliği ve boy kısalığı da görülebilir (57).

Bu hastaların sık akciğer enfeksiyonu geçirdiği ve ayrıca mevcut tabloya demir eksikliği anemisinin de sık eşlik ettiği bilinmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda D vitamini eksiliğinde kolon, meme, prostat, pankreas ve özefagus kanserlerinin görülme sıklığının arttığı, ayrıca D vitamin eksiliğinin tansiyon ve kalp hastalıkları ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (20,66).

Fizik muayene bulgularının, yaş grubuna göre değerlendirildiğinde, bazılarında normal olduğu unutulmamalı ve rikets düşünülen hastalarda fizik muayene bulguları mutlaka biyokimyasal ve radyolojik bulgularla da desteklenmelidir (67).

Riketsde sık görülen bazı klinik bulgular Tablo 1’de özetlendi.

Tablo 1: Riketsde sık görülen bazı klinik bulgular

-
- Genellikle bebeklik döneminde ortaya çıkması
 - Koyu tenli çocuklarda daha sık görülmesi
 - El bilekleri ve dizlerde genişleme
 - “Kosta tespikleri” olarak da adlandırılan kosta uçlarında genişleme
 - Alt ekstremitelerde eğilmeler
 - Belirgin “frontal bossing” ile birlikte geniş kafa yapısı
 - Özellikle bacak uzunluğunda olmak üzere kısa boy yapısı
 - “Güvercin göğsü” deformitesi
 - Paytak yürüme
 - Kırıklar
 - Kas zayıflığı
 - Artmış pnömoni prevalansı
 - Özellikle karpopedal spazm şeklinde olmak üzere tetani
 - “Chvostek bulgusu”
 - Stridor
-

3.6.5. Laboratuvar Bulguları

Riketsin evresine göre Ca ve P değerleri normal ya da azalmış, ALP ve PTH değerleri yüksek, 25(OH)D vitamin seviyesi ise düşüktür. 1,25(OH)₂D₃ vitamin seviyesi normal ya da azalmıştır (47). Kalsiyum ve P dengesi oral alınan miktarın emilimine bağlı olup Ca / P oranı 2/1 olduğunda emilim en yüksek seviyededir (67).

Serum Ca seviyesinin küçük değişikliklerinde PTH etkisi ile Ca emilimi arttırıldığından dolayı Ca seviyesi çoğu zaman normal ya da hafif azalmıştır. Fosfat seviyesi ise PTH'un etkisi ile idrarla atılımının artması nedeni ile düşük düzeydedir (38).

Çocuklarda normal değeri 200Ü/L olan serum ALP'ı, orta derece riketsde 500 Ü/L'nin üzerine çıkmaktadır. İyileşme döneminde ise yavaşça normal seviyelere geri dönmektedir (67).

25(OH)D vitamin seviyesi ile PTH seviyesi arasında yakın bir ilişkili vardır. D vitamini belli bir sınırın altına düşmediği sürece PTH'da artış beklenmez. Yapılan çalışmalarda çocuklarda 25(OH)D vitamini eşik değerinin 11ng/ml olduğu belirtilmiştir (58). 25(OH)D düzeyi düşük olan ancak riketsin klinik bulguları gelişmeyen çocuklarda PTH ve 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri yüksek ölçülebilmektedir. Bu nedenle henüz riketse ait klinik bulguların oluşmadığı sub-klinik D vitamini yetersizliği tablosunda, PTH'un yükselmesine neden olan 25(OH)D düzeyi düşüklüğü önem arz etmektedir (26,47).

Yüksek PTH'a bağlı olarak fosfatüri, bikarbonatüri gözlenebilir ve hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir (68).

Riketsde görülen laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterildi.

Tablo-2: Riketsde görülen laboratuvar bulguları

Evreler	Ca	P	ALP	PTH
I	↓	N	↑, N	↑, N
II	↓, N	↓	↑	↑
III	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑

Ca: Kalsiyum, **P:** Fosfor, **ALP:** Alkalen fosfataz, **PTH:** Paratiroid hormonu, **Azalmış:** ↓, **Artmış:** ↑, **N:** Normal

3.6.6. Radyolojik Bulgular

Rikets hastalarında çekilen grafilerde infantlarda distal ulna bölgesinde, büyük çocuklarda ise diz bölgesindeki kemiklerin üst ve alt metafizlerinde riketsin evrelerine göre genişleme, metafiziyer sınırdaki düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopeni bulguları gözlenir. Osteopeni sonucunda bu hastaların kemiklerinin korteksleri incilir, radyolojik olarak uzun kemiklerde eğilmeler ve kırıklar, kosto-kondral bileşmelerde genişlemeler görülür. Erken bebeklik ve adölesan döneminde ise bulgular silik olabilir (55).

Radyolojik bulgularla daha önceden geçirilmiş rikets vakalarının da tanısı konulabilmektedir. Bu tip hastaların grafilerinde metafiz uçlarında Ca çökme bandı gözlenir (47).

Son zamanlarda radyolojik bulgulara göre riketsin şiddetini belirlemek için Thacher tarafından geliştirilen ve “Thacher skorlaması” denilen bir skorlama sistemi de kullanılmaktadır (5).

3.6.7. Tedavi ve Korunma

Nütrisyonel rikets, tedavisi mümkün ve kolay olan bir hastalıktır. Tedavide amaç hastanın ihtiyacı olan Ca ve D vitaminini yeterli miktarda sağlayarak klinik, biyokimyasal ve radyolojik düzelmeyi sağlamaktır. Tedavi, “Stoss tedavisi” ve düşük doz uzun süreli D vitamini tedavisi olmak üzere iki şekildedir. Tedavide inaktif D vitamini olan kolekalsiferol verilmektedir. Hangi tedavi modelinin seçileceği konusunda ailenin sosyoekonomik ve kültürel durumu da göz önünde bulundurulmalıdır (69,70).

Düşük doz uzun süreli D vitamini tedavisinde günlük ihtiyaç olan 400 IU’ nin 4–5 katı (1600–2000 IU/ gün) D vitamini 3–6 ay süre ile verilir. Bu tedavide PTH’nın düzelmesi 1–2 ay Ca ve P’un ise 6–10 günde olur. Stoss tedavisinde ise 150 000-

600 000 IU D vitamini tek veya bölünmüş dozlarda oral veya parenteral olarak verilir. Stoss tedavisinde biyokimyasal düzelme birkaç gün, radyolojik düzelme 10–15 gün içinde olmakta. Aç kemik sendromu açısından tedaviye ilk iki hafta Ca eklenmesi yararlıdır. Hipokalsemi saptanmış olgularda mutlaka verilmelidir. Bu amaçla ek oral 0.5 – 1g/gün Ca laktat verilmesi yeterlidir (36,55).

Sadece kemiklerde hastalığa sebep olmayan, ayrıca uzun dönemde diğer sistemleri de etkileyen hastalıkların ortaya çıkmasına yol açan nütrisyonel riketsin, tedavisi kadar önlenmesi de önemlidir. Korunmada, tüm gebe ve laktasyon dönemindeki annelere Ca'dan zengin diyet, yeterli güneş ışığı ve D vitamini desteği sağlanmalıdır. Bebeklere doğumundan 15 gün sonra başlamak üzere 400Ü/gün D vitamini verilmelidir. Çocukların Ca'dan zengin beslenme alışkanlığı kazanmaları ve güneş ışığından yeterince yararlanmaları sağlanmalı, aileler nütrisyonel rikets konusunda bilgilendirilmelidir (58,71).

3.7. SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yörüngelerinde bir ya da daha fazla çiftleşmemiş elektron bulunduran molekül ya da moleküler parçalar olarak tanımlanabilir (72). Serbest oksijen radikalleri ya da daha genel anlamıyla ROS normal hücresel metabolizmanın ürünleridir (73). Ökaryotik hücreler devamlı olarak fazlaca serbest reaktif oksijen-türevi radikallerle başa çıkmak zorundadırlar. Onların bu radikallere karşı savunması antioksidan moleküller ve antioksidan enzimler ile sağlanır. Reaktif oksijen türleri, tüm oksijenli solunum yapan hücreler tarafından üretilir. Bunların yaşlanmada ve hasar veren hastalıklarda çok önemli rollere sahip olduklarına inanılmaktadır (74,75).

Reaktif oksijen türlerinin iyi ve kötü olmak üzere iki yönde etki ettiği bilinmektedir. Canlı hücrelerde normal süreçte fizyolojik miktarlarda üretilirler. Aşırı miktarda oluştuklarında hücre ve doku hasarına neden olabilirler (73,76).

Reaktif oksijen türlerinin faydalı etkileri, düşük ya da orta düzeydeki konsantrasyonlarda gözükmemektedir. Faydalı etkilerden birincisi hücrenin toksinlere karşı fizyolojik cevabında rol almaktır, diğeri ise mitojenik aktiviteyi arttırmasıdır. Serbest radikallerin zararlı etkileri, oksidatif stres olarak adlandırılan, potansiyel biyolojik hasara sebep olmalarıdır. Bu nedenle, serbest radikaller biyolojide iki tarafı keskin bıçak gibi tanımlanmaktadır (77,78).

Oksidatif stres, yaşayan organizmada metabolik olaylar sırasında oksijenin kullanılmasına bağlı olarak prooksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşmaktadır. Hücre membranı serbest radikallere karşı oldukça duyarlıdır. Membranın lipit yapısı içinde kolaylıkla yer değiştiren bazı oksijen radikalleri, membranda bazı oksidasyon reaksiyonlarına yol açarak hücre membranının akışkanlığının bozulmasına ve permeabilite artışı gibi hücre yaşlanması ve sonuçta hücre ölümleri ile sonuçlanan olaylara sebep olmaktadır (75,79).

Oluşan ROS hücresel lipit, protein ve DNA'ya zarar vererek normal fonksiyonlarını engeller. Bundan dolayı oksidatif stres birçok hastalıkların oluşumu ve yaşlanmayla ilişkilendirilmektedir. Yaşayan organizmalarda, serbest radikallerin zararlı etkileri ile faydalı etkileri arasındaki bu denge çok hassas ve önemli olup, "redoks (indirgenme) dengesi" denilen bir mekanizma ile düzenlemektedir. Redoks dengesi, yaşayan organizmayı çeşitli oksidatif stres etkilerinden korumakta ve in vivo olarak indirgenme durumunu kontrol ederek redoks dengesinin devamını sağlamaktadır (75,80).

3.7.1. Reaktif Oksijen Türleri

Serbest radikaller, normal bir molekülden elektron kaybı, elektron transferi ya da ultraviyole (UV) ışını, ısı ve iyonize radyasyon gibi yüksek enerjinin gerektiği durumlarda radikal olmayan bir bileşikteki kovalan bağların koparılmasıyla iki radikal oluşumu şeklinde meydana gelebilir (72).

Moleküler oksijen (O_2), iki tane eşlenmemiş elektronu bulundurduğundan dolayı kendisi aynı zamanda bir radikal olarak davranır (81). Reaktif oksijen türleri, dış orbital yörüngelerinde bir oksijen atomu ile paylaşılmamış bir elektronu taşıyan bileşiklerdir. Oksijenin iyonize radyasyondan etkilenmesi ya da oksijenin indirgenmesi sonucu oluşurlar (82). Oksijenden oluşan radikaller, yaşam sistemi içindeki radikal ürünler arasında en önemli olanlarıdır (83).

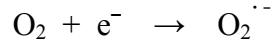
Oluşan radikaller, eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdirler ve hızla ortamdaki kaybolurlar. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka bir molekülden elektron alarak (oksidasyon) elektron çifti oluşturabilirler. Sonuçta non-radikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler (84,85).

Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonu sonucu çok sayıda ve yüksek derecede ROS oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya (H_2O) indirgenir (86,87).

Oksijen türevi bileşikleri, radikal olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki grup altında toplayabiliriz. Radikal olmayan bileşikler arasında hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$), ozon (O_3), hipoklorid ($HOCl$), lipit hidroperoksit ($LOOH$) ve peroksinitrit ($ONOO\cdot$) bulunmaktadır. Radikal olan bileşikler arasında ise hidroksil ($HO\cdot$), alkoksil ($RO\cdot$), peroksil ($ROO\cdot$), süperoksit ($O_2\cdot$), nitrik oksit ($NO\cdot$) ve azot dioksit ($NO_2\cdot$) bulunmaktadır (88).

3.7.1.1. Süperoksit Radikalleri (O₂^{•-})

Süperoksit oluşumunun büyük bir kısmı hücrede bulunan mitokondride gerçekleşmektedir (89). Süperoksit anyonu, metabolik olaylar sonucu ya da fiziksel uyarı sonrası oksijenin aktivasyonu sonucu oluşmaktadır (90).

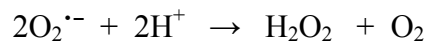


Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalinin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün gözükmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Bu reaksiyonların başında hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olarak davranması gelir (91,92).

Hücre büyümesi ve farklılaşmasında, damar endotelinde nitrik oksitin elimine edilmesinde ve fagositoz sırasında süperoksit radikali oluşturulmaktadır (93).

3.7.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

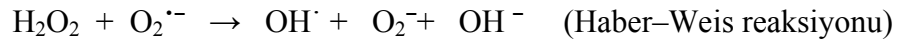
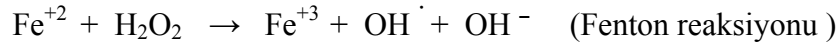
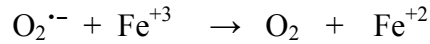
Oksijenin dismutasyonu ya da oksijenin doğrudan indirgenmesiyle oluşur. Yağda çözünebilir, böylece membranlardan kolaylıkla geçebilir. En güçlü yükseltgeyicilerdendir. Su ortamında birçok inorganik iyonu yükseltgeyebilir ya da indirgeyebilir (94).



Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden dolayı radikal özelliği taşımaz, reaktif bir tür değildir. Fakat geçiş metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin ana kaynağı olması nedeniyle önem taşımaktadır (86).

3.7.1.3. Hidroksil Radikalleri (HO•)

Moleküler oksijene üç elektron transferi ile oluşur. Bu hidroksil radikalleri, hidrojen peroksitin demir (Fe⁺²) ve diğer geçiş elementleri [bakır (Cu), manganez (Mn), çinko (Zn), krom (Cr), kobalt (Co), nikel (Ni) ve molibden (Mo)] varlığında indirgenmesiyle (Fenton reaksiyonu) ya da hidrojen peroksitin süperoksit radikalleri ile reaksiyona girmesi sonucu (Haber–Weis reaksiyonu) oluşmaktadır. Diğer bir yol ise suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona ya da UV ışığına maruz kalması sonucu meydana gelebilmesidir (79,82).

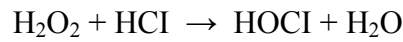


Hidroksil radikalleri, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikallerdir. İn vivo 10⁻⁹ saniye yarılanma ömrüne sahiptirler. Serbest radikallerin çoğu, zararlı etkilerini hidroksil radikale dönüşmek suretiyle göstermektedirler. Bu radikaller birçok hücre bileşenine saldırırlar; karbohidratlar, nükleik asitler, lipitler ve aminoasitler gibi bütün makromolekül çeşitlerine zarar verebilirler (94).

Hidroksil radikalleri, DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak, DNA'da iplik kırılmalarına neden olmaktadır. Hasar çok kapsamlı olduğu zaman hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelebilir (95).

3.7.1.4. Hipoklorik Asit (HOCl)

Radikal olmadığı halde ROS arasında yer almaktadır. Aktive olan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini üretirler. Özellikle nötrofiller miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla önce süperoksit radikallerini oluştururlar. Daha sonra dismutasyon yoluyla oluşan hidrojen peroksit, klorür iyonu ile birleşerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipokloriti meydana getirir (96,97).



3.7.1.5. Singlet Oksijen ($\text{O}_2^{\uparrow\downarrow}$)

Yapısında eşleşmemiş elektron bulundurmadığından dolayı serbest radikal olarak sayılmamaktadır. Ancak, serbest radikal reaksiyonlarını başlattıklarından dolayı serbest radikaller sınıfına dahil edilmektedir. Vücutta özellikle gün ışığına maruz kalan bölgelerde fazlaca olduğu tespit edilmiştir. Süperoksit radikallerinin dismutasyonu ya da hidrojen peroksidin hipoklorit ile reaksiyonu sonucunda oluşabileceği gibi oksijen elektronlarından birinin dışarıdan enerji alması sonucu kendi dönüş yönünün tersi yönde olan farklı bir yörüngeye yer değiştirmesi sonucunda da meydana gelebilir. Serbest oksijen radikallerinin etkisiyle karbon merkezli radikaller (R \cdot) olan alkoksil radikalleri, tiyol radikalleri (RS \cdot) ya da peroksil radikalleri oluşmaktadır. Bu radikaller oksijenle tekrar reaksiyona girerek yeni serbest radikaller üretirler (97,98).

3.7.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumu enflamasyon, radyasyona maruz kalma ve yaşlanma gibi durumlarda artar. Normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (PO $_2$) ve ozon, azot dioksit gibi kimyasal maddeler ya da bazı ilaçların etkisiyle de artar.

Yüksek konsantrasyonlardaki ROS'nin proteinler, lipitler ve nükleik asitler gibi hücre yapıları üzerine zararlı etkileri olabilir (73,99).

Artmış reaktif oksijen türlerinin vücuttaki zararlı etkileri Tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3: Artmış reaktif oksijen türlerinin vücuttaki zararlı etkileri

-
- Hücre organelleri ve membranında bulunan lipid ve proteinlerin yapısını bozmak
 - Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirmek
 - DNA'yı tahrip etmek
 - Mitokondride aerobik solunumu bozmak
 - Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz ve galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive etmek
 - Hücrenin potasyum kaybını arttırmak
 - Trombosit agregasyonunu arttırmak
 - Dokularda makrofajların toplanmasını kolaylaştırmak
 - Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkmak

*DNA: Deoksiribonükleik asit

3.7.2.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Biyomoleküller arasında serbest radikallerin etkilerine en hassas olan moleküller lipitlerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksitler,

alkoller, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi peroksidasyon ürünlerini oluşturmaktadırlar (100).

Bu reaksiyon, hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit anyon radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit anyon radikali hidroksil radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde hidrojen peroksidin de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle, lipid peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır. Bu radikal moleküler düzenleme ile konjuge dien şekline çevrildikten sonra moleküler oksijenle reaksiyona girerek peroksil radikalini oluşturur. Bu peroksil radikali diğer bir peroksil radikali ile birleşebilir ya da membran proteinleri ile etkileşebilir. Oluşan peroksit radikali, yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ya da yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan bu yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve böylece yağ asitlerinden yeniden bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Başlayan bu zincir reaksiyonu, oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder. Bu şekilde yağ asitlerinin kaybı membran hasarına yol açmaktadır (99,101,102).

Membran geçirgenliğinin bozulması hücre içi potasyum (K) ve Mg konsanrasyonlarının değişmesine ve Ca gibi iyonların hücre içine doğru geçişlerinin kolaylaşmasına ve bunun sonucunda da protein sentezinin inhibisyonuna neden olmaktadır. Aynı zamanda, lizozomal membranların tahribine bağlı olarak hidrolitik enzimler salınır ve böylece intrasellüler sindirim gerçekleşmiş olur. Biriken hidroperoksitler doğrudan toksik etki gösterebilir, bununla birlikte duyarlı aminoasit kalıntılarını (metiyonin, histidin, sistein, lizin) okside ederek ya da zincir polimerizasyon reaksiyonlarını uyararak enzimleri inaktive edebilirler (79,103,104).

3.7.2.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi, proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Proteinler serbest radikal etkisine karşı çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassastır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin ve sistein gibi aminoasitlere sahip olan proteinler serbest radikallerden daha kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur. Serbest radikallerin etkisine bağlı proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında oluşan değişiklikler bu proteinlerin fonksiyonlarını etkilerler. Proteinin temel yapısındaki değişiklikler, antijenitesinde değişmeye ve proteolize karşı hassasiyete yol açabilir. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girerek enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (105–107).

3.7.2.3. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileriyle hidrojen peroksit, peroksitler ve okzalaldehyitler meydana gelir; bunlar çeşitli patolojik süreçlerde önemli roller oynarlar. Okzalaldehyitler DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki gösterirler ve böylece kanser hastalıkları, yaşlanma, diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların patogeneplerinde önemli roller oynarlar (79,105).

3.7.2.4. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri

Serbest oksijen radikalleri DNA'nın ana yapı taşı olan pürin ve pirimidin bazlarına etki ederek DNA'ya zarar vermektedirler. Hidroksil radikali, hücre membranını kolayca geçebileceğinden dolayı her türlü DNA bileşeni ile tepkimeye girebilir, pürinler, primidinler ve deoksiriboz omurgasına zarar verebilir. Farklı memeli hücrelerinde ve bakterilerde oksidatif stres sonucu gelişen DNA hasarının mutajenik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer bir hasar mekanizması ise

bozulmuş DNA replikasyonuna bağlı azalmış hücre proliferasyonu ve bozulmuş protein sentezidir (72,79,108).

3.8. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Çeşitli kaynaklardan gelen serbest radikallere maruz kalma, organizmanın birçok savunma mekanizmalarını geliştirmesine yol açmıştır. Bu mekanizmalar “antioksidan savunma sistemleri” ya da kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Normal şartlar altında hücre içi serbest radikallerin seviyeleri ile antioksidanların aktiviteleri arasında bir denge vardır. Bu denge, organizmaların yaşaması ve sağlığı için gereklidir. Bu dengenin serbest radikallerin lehine bozulması oksidatif stresle sonuçlanmaktadır (8,109).

Serbest radikal kaynaklı oksidatif strese karşı gelişen savunma mekanizmaları: (i) önleyici mekanizmalar, (ii) tamir mekanizmaları, (iii) fiziksel savunmalar ve (iv) antioksidan savunma sistemleri olmak üzere dört kısımdan oluşmaktadır (80).

İlk olarak antioksidanların membranlardaki lipitleri peroksidasyondan koruduğu tespit edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda ise bu korumanın proteinleri, nükleik asitleri ve karbonhidratları da kapsadığı gösterilmiştir (110).

Antioksidanlar genel olarak endojen ve ekzojen olmak üzere iki grupta incelenmektedir (111).

3.8.1. Endojen Antioksidanlar

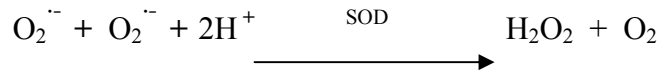
Endojen antioksidanlar enzim olanlar ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar. Enzim olan endojen antioksidanlar: 1- süperoksit dismutaz (SOD), 2- glutatyon redüktaz (GSH-redüktaz), 3- glutatyon peroksidaz (GSH-Px), 4- katalaz (CAT), 5- glutatyon S-transferaz (GST), 6- mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi

ve 7- hidroperoksidazdır. Enzim olmayan endojen antioksidanlar ise: 1- C vitamini (askorbik asit), 2- E vitamini (α - tokoferol), 3- β -karoten, 4- melatonin (MLT), 5- glutatyon, 6- hemoglobin, 7- miyoglobin, 8- ferritin, 9- transferrin, 10- laktoferrin, 11- bilirubin, 12- seruloplazmin, 13- sistein ve metiyonin, 14- ürat, 15- albümin, 16- kreatinin ve 17- östrojenlerdir (110).

3.8.1.1. Enzim Olan Endojen Antioksidanlar

3.8.1.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak adlandırılmakta ve sonucunda süperoksit, hidrojen peroksit ve moleküler oksijen oluşmaktadır. Serbest radikallerin oluştuğu zincir tepkimelerinin başlaması ve tepkimeler boyunca süperoksitten çok daha reaktif ve toksik etkili radikallerin yapımı SOD tarafından engellenir. Süperoksit dismutaz enzimi, vücutta substrat olarak serbest radikalleri kullanan tek enzimdir. Ayrıca, fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler öldürülmesinde de önemli rol oynamaktadır (111,112).



Yüksek oksijen kullanımı olan dokularda SOD aktivitesi fazladır, doku PO_2 artışıyla bu enzimin aktivitesi de artar. Süperoksit dismutazın ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür. Süperoksit dismutaz, hücredeki hidrojen peroksitin ortamdan kaldırılması için katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile birlikte çalışır (110, 113).

3.8.1.1.2. Glutatyon Redüktaz (GSH-Redüktaz)

Glutatyonun oksitlenmiş formu glutatyon disülfittir (GSSG). Glutatyon sitozolde (1–11mM), çekirdekte (3–15mM) ve mitokondride (5–11mM) bol

miktarlarda bulunur. Bu antioksidan hücre kompartmanlarındaki başlıca çözünen antioksidandır (114).

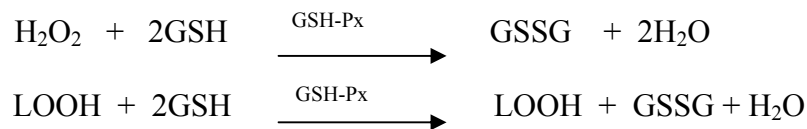
Glutasyon redüktaz, glutasyon peroksidaz aracılığıyla, hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatona (GSH) dönüşümünü katalize eder. Okside glutasyonun ileride kullanılmak üzere tekrar redükte glutatona dönüştürülmesi gerekmektedir. Redükte glutasyonun yüksek konsantrasyonları ve okside glutasyonun düşük düzeyleri organizmanın yaşamı için gereklidir. Yüksek bir okside glutasyon konsantrasyonu birçok enzimi oksidatif hasara uğratabilir (98).



Oksitlenmiş glutasyon hücrelerde depolanır. NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) / NADP⁺ ve GSH / GSSG oranları bir organizmanın oksidatif stresini gösteren iyi ölçütlerdir (115).

3.8.1.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Büyük moleküllü lipit hidroperoksitlerin ve hidrojen peroksidin indirgenmesinden sorumlu sitozolik bir enzimdir. Tetramerik yapıdadır ve dört adet selenyum atomu ihtiva eder. Lipit peroksidasyonunun başlamasını ve gelişmesini engelleyici özelliğe sahiptir. Karaciğerde yüksek düzeyde, kalp, akciğer ve beyinde orta düzeyde, kasta ise düşük düzeyde aktivitelere sahiptir (93,116).



E vitamininin yetersiz olduğu durumlarda hücre membranının peroksidasyona karşı korunmasında, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesinin engellenmesinde, eritrositlerin oksidatif strese karşı korunmasında önemli yerleri vardır (106).

3.8.1.1.4. Katalaz (CAT)

Yüksek konsantrasyonlarda oluşan hidrojen peroksitin detoksifikasyonunu sağlayan bir antioksidan enzimdir. Her birinin yapısında “hem” grubu ile bir molekül NADPH bulunan dört alt üiteden oluşur. Başlıca peroksisomlarda olmak üzere daha az olarak da sitozolde ve mikrozomlarda bulunur (73).



Katalaz, hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalar. Karaciğer ve eritrositlerde en yüksek aktiviteye sahiptir (93).

3.8.1.2. Enzim Olmayan Endojen Antioksidanlar

3.8.1.2.1. C Vitamini (askorbik asit)

Suda eriyen vitaminlerdendir. C vitamininin esas rolü indirgeyici etkisinin olmasından kaynaklanır. Çok güçlü bir indirgeyici ajan olup organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici olarak görev yapar, sulu fazlarda zincir kırıcı antioksidan olarak süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, hipoklorik asit, aköz peroksil radikalleri ve singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (93).

Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek lipitleri oksidasyona karşı korumak, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engellemek, E vitamininin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -

tokoferole indirgenmesini sağlamak gibi etkilerin yanında fagositoz ve immün sistemde de önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir (91,117).

3.8.1.2.2. E Vitamini (α -tokoferol)

E vitamini içinde alfa, beta, gama ve delta tokoferoller bulunur. Bunların içerisinde özellikle alfa tokoferol önemli bir antioksidandır. Hücre membran fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikallerin etkilerinden korur. Alfa tokoferole karşı hücrenin bazı bölümlerinin afinitesi daha fazladır. Bunlar arasında mitokondri, endoplazmik retikulum ve plazma membran fosfolipitleri sayılabilir (118,119).

E vitamini, zincir kırıcı antioksidan olarak da bilinir. Lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonu, E vitamini aracılığıyla sonlandırılabilir. Okside olan E vitamini, parçalanmadan önce sulu fazlarda askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilir. Antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında daha etkili olması nedeni ile kısmi yüksek oksijen basınçlarına maruz kalan eritrositler ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir (108,120).

3.8.1.2.3. β -Karoten (A vitamininin ön maddesi)

Lipitlerde çözünebilen bir antioksidandır. Membranlarda ve lipoproteinlerde 20 farklı tipi mevcut olup bunlardan en önemlisi β -karotendir. β -Karoten güçlü bir singlet oksijen temizleyicisi olmanın yanında zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu engeller. Bunun yanında üreme ve görme fonksiyonları, büyüme ve epitel hücre sağlamlığı üzerinde de önemli etkileri vardır (121,122).

3.8.1.2.4. Melatonin (MLT)

Pineal bezden salgılanan melatonin, indol yapısında bir nöro-hormon olup, güçlü bir endojen serbest radikal toplayıcısıdır. Bilinen antioksidanların en güçlüsü

olarak kabul edilmektedir. Hidroksil serbest radikallerini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Lipofilik olması nedeniyle hücrenin neredeyse bütün organellerine ve hücrenin çekirdeğine ulaşabilir, böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. Hücre çekirdeğine girebilmesi nedeniyle DNA'yı serbest radikallerin etkisinden korur. Melatonin, klinik açıdan antikanserojen ve antioksidan etkileri olan bir ajandır (123,124).

3.8.1.2.5. Glutasyon (GSH)

Serbest radikaller ve peroksitler ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde, proteinlerdeki sülfidril (-SH) gruplarının redükte halde tutulmasında, yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunda ve aminoasitlerin membranlardan transportunda rol oynamaktadır. Bu nedenle GSH çok önemli bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (98).

3.8.1.2.6. Ferritin, Transferrin ve Laktoferrin

Bu üç molekül de demiri bağlayarak serbest radikal oluşumunu engeller. Ferritin dokulardaki demiri, transferrin dolaşımdaki demiri ve laktoferrin de lökositlerdeki demiri bağlar (110,112).

Bunlardan başka hemoglobin, miyoglobin, ürik asit, sistein ve metiyonin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, kreatinin ve östrojenler de enzimatik olmayan endojen antioksidanlardan olup serbest radikallere karşı koruyucu rol oynamaktadırlar (110).

3.8.2. Ekzojen Antioksidanlar

Ekzojen alınan bazı antioksidan ajanlar şunlardır (111):

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol)
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler)
- Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin)
- Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen)
- Demir tutucu ilaçlar (desferroksamin, EDTA)
- Rekombinant SOD (r-SOD)
- Besinlerdeki doğal antioksidanlar (C vitamini, E vitamini ve β karoten)
- Nötrofil adezyon inhibitörleri
- Asetil sistein
- Mannitol
- Melatonin

Antioksidan savunma sistemleri Şekil 1’de gösterildi.

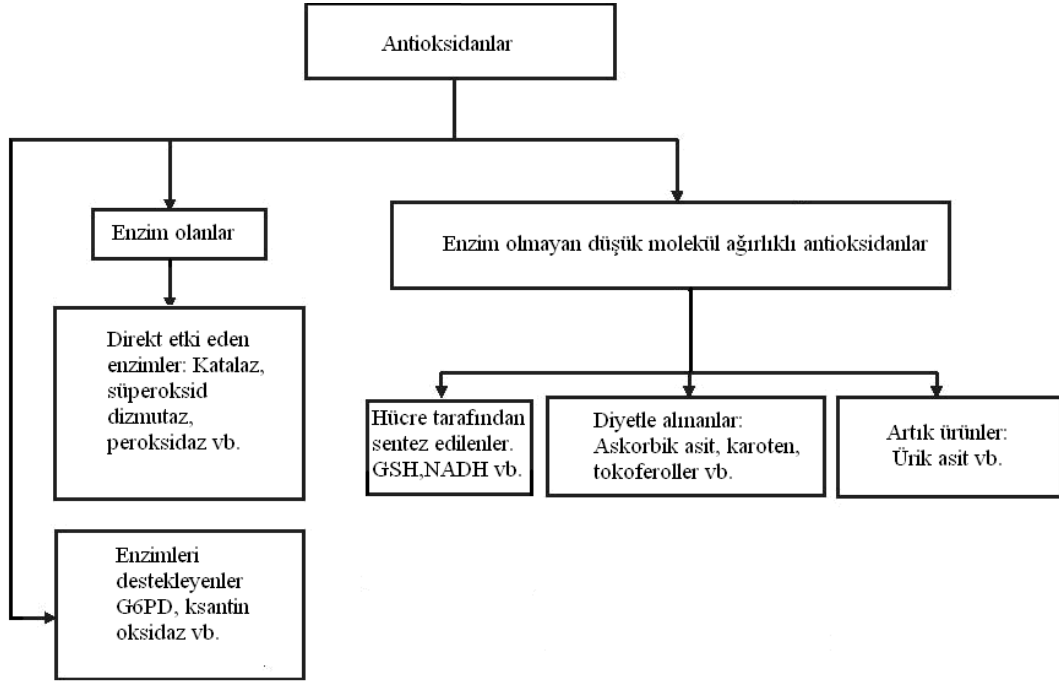
3.9. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE

Total antioksidan kapasite (TAK), biyolojik sıvılarda mevcut olan antioksidanların membranları ve diğer hücrel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (125).

Plazmada bulunan antioksidanlar etkileşim halindedirler. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşturmaktadırlar. Total antioksidan durumun ölçülmesi, antioksidanların yalnız ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Çünkü TAK, serumda bulunan antioksidan özelliklere sahip maddelerin toplam aktivitesini yansıtır ve daha doğru bir yaklaşım sağlar. Nitekim SOD, GSH-Px ve GSH-Redüktaz aktiviteleri artarken,

antioksidan özelliği olan vitaminlerin düzeyleri azalmaktadır. Bu nedenle TAK net etkiyi belirleyebilmektedir (126,127).

Şekil 1: Antioksidan savunma sistemleri



***G6PD**: Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz; **GSH**: Glutatyon; **NADH**: Nikotinamid adenin dinükleotit

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na ayaktan başvuran ya da yatırılarak takip edilen ve yaşları 3–24 ay arasında değişen, toplam 20 nutrisyonel riketsli hasta alındı. Rikets tanısı klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgulara göre konuldu. Öyküsünde kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malabsorbsiyon olanlar, ailede rikets hikâyesi bulunan hastalar, prematüre doğanlar ve uzun süre antikonvülzan tedavi almış olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Kontrol grubuna, hastalarla aynı yaş grubundan 20 sağlıklı çocuk alındı.

Olguların klinik ve laboratuvar tetkik sonuçlarına ait verilerini kaydetmek için bir form oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerinden izin belgesi alındı ve çalışma, 2006–2007/486 numaralı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

Bebeklerin tümünden serum Ca, P, ALP ve 25(OH)D₃ vitamini, PTH, TAK ve TOS düzeyleri çalışılmak üzere turnike uygulamadan alınan tam kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine aktarıldı. Her bebekten alınan kanlar 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma anına kadar –80°C'de derin dondurucuda saklandı. Kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için hastalara telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi tetkikleri yapıldı.

Ailelerin sosyokültürel durumları göz önüne alınarak hastaların bir kısmına “Stoss tedavisi” ve bir kısmına da “düşük doz uzun süreli D vitamini tedavisi” verildi. Konvülsiyonu olan ya da Ca değeri düşük olan hastalara 75mg/kg/gün dozunda Ca glukonat tedavisi başlandı. Kalsiyum değerleri normal sınırlara geldiğinde ise Ca laktat tedavisine geçilerek bu tedaviye yedi gün daha devam edildi.

Tüm riketsli hastalar bir ay sonra kontrole çağrıldı. Tanı anında yapılan tetkikler tekrarlandı.

Serum Ca, P ve ALP parametreleri Olympus AU 2700 otoanalizör cihazında Olympus kiti kullanılarak, serum PTH düzeyi İmmulite 200 otoanalizör cihazında İmmulite 2000 F kiti kullanılarak, serum D vitamini düzeyi ise HPCL 10A VP Shimadzu cihazında HPCL kiti kullanılarak ölçüldü.

Hastaların EKG'leri Nihon Kohden Ecaps 12 cihazı, radyografileri ise Odel HF 60 röntgen cihazı kullanılarak çekildi. Ekokardiyografik değerlendirmeler Vivid Pro7 GE (USA) cihazı ile ekokardiyografi laboratuvarında yapıldı. Ekokardiyogramlar standart prekardiyal pozisyonlarda alındı(128). Standart ekokardiyografik değerlendirme iki boyutlu, M-mod, Pulsed Doppler ve renkli akım Doppler ekokardiyografiden oluşmaktaydı. M-mod ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunun M-mode Standartizasyon Komitesinin önerilerine göre yapıldı (129).

Plazma TAK düzeyleri, Erel tarafından geliştirilen, otomotize kolorimetrik bir ölçüm yöntemi ile değerlendirildi. Bu yöntem, en güçlü biyolojik radikal olan hidroksil radikalının "Fenton Reaksiyonu" sonucu oluşması esasına dayanır. Bu reaksiyon ile renksiz bir molekül olan o-dianisidine sarımsı kahverengi renkte olan dianisyl radikaline dönüşür. Reaksiyon ortamına plazma örneğinin eklenmesiyle karışımındaki oksidan hidroksil radikalleri plazmadaki antioksidanlar ile baskılanarak renk değişimi engellenir. Böylece plazmadaki TAK'nin etkin bir şekilde ölçümü sağlanmış olur. Testin ölçüm sonuçları mmol Trolox eq/L birimi olarak belirlenir (126).

Plazma TOS seviyesi Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle ölçüldü.

Reaktif 1: 140mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce %10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin siddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (130).

İstatistiksel analiz sonuçları, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde (%) oran olarak rapor edildi. 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. Vaka grubunda tedavi öncesi ve sonrası sonuçların karşılaştırılması Paired T testi ile yapıldı. Değişkenlerin birbiri ile ilişkisi Pearson Correlation, Spearman testi ile değerlendirildi. Tüm testler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya 20 riketsli ve 20 sağlıklı kontrol grubu olarak toplam 40 çocuk alındı. Çalışma ve kontrol grubunun yaşları 3–24 ay arasında değişmekteydi. Rikets Evre I tanısı alan 8 (%40), Evre II tanısı alan 7 (%35) ve Evre III tanısı alan 5 (%25) çocuk vardı.

Riketsli olguların 14 (%70) erkek ve 6 (%30) kızdı. Kontrol grubunun ise 15 (%75) erkek ve 5 (%25) kız oluşturmaktaydı. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4). Riketsli olguların yaş ortalaması 7.17 ± 5.07 ay, kontrol grubunun ise yaş ortalaması ise 7.10 ± 4.33 ay olarak hesaplandı (Tablo 4).

Tablo-4: Hastaların demografik özellikleri

	Çalışma grubu	Kontrol
Erkek	14 (%70)	15 (%75)
Kız	6 (%30)	5 (%25)
Yaş (ay)	7.17 ± 5.07	7.10 ± 4.33
Kilo(kg)	7.57 ± 1.89	8.32 ± 1.45
Boy (cm)	65 ± 7.28	67 ± 4.90
BMX	17 ± 3.28	18.4 ± 1.84

BMX:Bodymass index

Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş, kilo, boy, BMX açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Rikets hastalarımızın tanı anında Ca, P, ALP, PTH ve D vit serum değerleri alınarak değerlendirildi (Tablo 5). Hastalar bu sonuçlara ve fizik muayene bulgularına göre evrelerine ayrıldı, kardiyak fonksiyonları ise tele, EKG ve EKO sonuçlarına göre değerlendirilerek hastalara uygun rikets tedavisi verildi. Hastaların bir ay süren tedavisi sonunda tekrar değerlendirilerek biyokimyasal analizleri ve kardiyak fonksiyonlarına bakıldı.

Riketsli olguların Ca seviyesi 7.99 ± 2.2 mg/dl, tedavi sonrası 10.5 ± 0.46 mg/dl tespit edildi. Hastaların kan Ca seviyesinin uygulanan tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği gözlemlendi ($p<0.05$). Kontrol grubumuzda ise kan Ca 10.0 ± 0.48 mg/dl idi. Bu değer tedavi öncesi riketsli olgularımızın kan Ca değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken ($p<0.05$), tedavi sonrası kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 5).

Riketsli olguların kan P seviyesi 4.49 ± 0.95 mg/dl, tedavi sonrası 5.90 ± 0.57 mg/dl idi. Tedavi sonrası kan P seviyesinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yükseldiği saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunda kan P seviyesi ise 5.66 ± 0.66 mg/dl idi ve riketsli olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi ($p<0.05$). Tedavi sonrası değerlerin kontrol grubuna benzer olduğu gözlemlendi (Tablo 5)

Serum ALP düzeyi riketsli olgularda tedavi öncesi 751.4 ± 378.1 U/L, tedavi sonrası 272 ± 77 U/L idi. Tedavi sonrası kan ALP seviyesinin tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düştüğü bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise serum ALP seviyesi 211 ± 53.7 U/L idi. Bu değer tedavi sonrası riketsli olguların ALP değerleri ile anlamlı derecede farklı değilken, tedavi öncesi riketsli olguların ALP değerlerinden anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 5).

Riketsli olgularımızın tedavi öncesi serum PTH düzeyleri 212.7 ± 150.3 pg/ml, tedavi sonrası 27.04 ± 15.59 pg/ml idi. Tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede PTH düzeyinde düşme olduğu saptandı ($p<0.05$). Kontrol grubunda ise PTH 25.7 ± 9.27 pg/ml idi. Bu değerler ile riketsli olguların tedavi öncesi PTH değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin fark mevcuttu ($p<0.05$) (Tablo 5).

Olgularımızın tedavi öncesi D vitamin düzeyi 12.2 ± 7.4 nmol/L ile çok düşük düzeyde iken tedavi sonrası 89 ± 34.3 nmol/L ile normale geldiği ve arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubumuzda ise D vitamin düzeyi 74.0 ± 26.4 nmol/L idi. Riketsli olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise riketsli olguların D vitamin seviyesi belirgin bir şekilde düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 5).

Riketsli olgularımızın tedavi öncesi TAK düzeyleri 1.06 ± 0.22 mmol Trolox eq/L, tedavi sonrası 1.13 ± 0.30 mmol Trolox eq/L ve kontrol grubunda ise 1.14 ± 0.23 mmolTrolox eq/L olarak bulundu. Riketsli hastalarda tedavi öncesi TAK düzeyi tedavi sonrası ve kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmesine rağmen, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Sırası ile tedavi öncesi, tedavi sonrası riketsli olgularımızın ve kontrol grubunun TOS düzeyleri; 21.2 ± 13.2 , 17.6 ± 15.9 , 7.3 ± 2.4 mmolTrolox eq/L bulundu. Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası TOS düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Ancak tedavi sonrası TOS düzeyinin tedavi öncesine göre düşük olduğu tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Olgularımızın OSİ düzeylerinin ise, tedavi öncesi ve sonrası ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Ancak çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrasında değerler arasında fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo-5: Çalışma gruplarında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Riketsli olgular tedavi öncesi	Riketsli olgular tedavi sonrası	Kontrol grubu
Ca (mg/dl)	7.99 ±2.23*†	10.5±0.6	10.0± 0.48
P (mg/dl)	4.49 ± 0.95*†	5.90± 0.57	5.66±0.66
ALP (U/L)	751.4 ± 378.1*†	272±77	211± 53.7
PTH (pg/ml)	212.7± 150.3*†	27.0±15.59	25.7± 9.27
D Vit (nmol/L)	12.2±7.4*†	89±34.3	74.0±26.4
TAK mmol Trolox eq/L	1.06 ± 0.22	1.13±0.30	1.14± 0.23
TOS mmol Trolox eq/L	21.2± 13.2*	17.6±15.9 φ	7.3± 2.4
OSİ(TOS/TAK)	20.6 ± 12.3*	20.3±22.5 φ	6.6± 2.54

*Riketsli olguların tedavi öncesi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında p<0.05

† Riketsli olguların tedavi öncesi ile tedavi sonrası karşılaştırıldığında p<0.05

φ Riketsli olguların tedavi sonrası ile kontrol grubu karşılaştırıldığında p<0.05

Kardiyolojik değerlendirmede telekardiyografide kardiyotorasik indekse bakıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubunda kardiyotorasik oranın yaş ortalamalarına göre normal sınırlarda olduğu gözlemlendi. Çalışma grubu ve kontrol grubunun QT ve QTc süresi ölçüldü. Riketsli olgularda tedavi öncesi ve sonrası ve kontrol grubunda QT ve QTc süreleri arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo-6: Çalışma gruplarında telekardiyografi ve EKG değerlendirmeleri

	Riketsli olgular tedavi öncesi	Riketsli olgular tedavi sonrası	Kontrol grubu
Kardiyotorasik oran (cm)	0.52±0.03	0.50±0.06	0.49±0.02
QT (sn)	0.26±0.01	0.26±0.03	0.24±0.02
QTc (sn)	0.40±0.02	0.39±0.03	0.39±0.02

Riketsli olguların ve kontrol grubunun M-mod ve Doppler ölçümleri yapıldı. Diyastolde ve sistolde septum kalınlığı ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik çapları ve sistolik ve diyastolik sol ventrikül arka duvar kalınlıkları ölçüldü. Gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Tedavi öncesi hasta grubunda diyastolik interventriküler septum kalınlığı diğer iki gruba göre daha yüksek bulunsada bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo-7: : Çalışma gruplarında sistolik ve diyastolik interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül çapı, sol ventrikül arka duvar kalınlıklarının değerlendirilmesi

	Riketsli olgular tedavi öncesi	Riketsli olgular tedavi sonrası	Kontrol grubu
IVS d (cm)	0.57± 0.11	0.56±0.10	0.51± 0.82
LVID d (cm)	2.40± 0.31	2.34±0.32	2.44± 0.24
LVPW d (cm)	0.66± 0.14	0.64±0.13	0.61± 0.93
IVS s (cm)	0.64± 0.15	0.64±0.12	0.64± 0.10
LVID s (cm)	1.5± 0.18	1.48±0.25	1.5± 0.16
LVPW s (cm)	0.84± 0.14	0.82±0.12	0.85± 0.13

IVS d: Diyastolik interventriküler septum kalınlığı

LVID d: Sol ventrikül diyastolik çapı

LVPW d: Sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı

IVS s: Sistolik interventriküler septum kalınlığı

LVID s: Sol ventrikül sistolik çapı

LVPW s: Sol ventrikül arka duvar sistolik kalınlığı

Ekokardiyografik olarak bakılan kalp volüm fonksiyonları arasında istatistiksel olarak farklılık görülmedi. Ejeksiyon fraksiyonu riketsli olgularda kontrol grubuna göre düşük seviyelerde idi. Tedavi sonrası EF'nun kontrol grubu düzeylerine yaklaştığı saptandı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 8).

Tablo-8: Grupların kalp volüm ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	Riketsli olgular tedavi öncesi	Riketsli olgular tedavi sonrası	Kontrol grubu
EDV (ml)	22.1± 8.7	20.1±6.4	21.4± 5.5
ESV (ml)	7.12± 2.1	6.4±2.5	6.1±1.7
EF (%)	66.5± 5.7	67.5±9.8	70± 8.4
FS (%)	35.1± 4.6	35.4±9.9	38± 7.3
SV (ml)	14.9± 7.2	13.8±5.1	15.3± 5.1

EDV: Diyastol sonu volüm

ESV: Sistol sonu volüm

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

FS: Oransal kısalma

SV: Sistolik volüm

Hastaların aort ve sol atriyum çapları ile mitral kapak akım hızları ölçüldü. Gruplar arasında çap ve akım hızlarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi. Mitral kapak erken diyastol akım hızının tedavi sonrası ve kontrol grubunda, tedavi öncesine göre yükseldiği gözlemlendi. (Tablo 9).

Tablo-9: Grupların aort ve sol atriyum çapları ile mitral kapak akım hızları

	Riketsli olgular tedavi öncesi	Riketsli olgular tedavi sonrası	Kontrol grubu
Ao Diam (cm)	1.36 ± 0.17	1.30 ± 0.17	1.32 ± 0.14
LA Diam (cm)	1.61 ± 0.29	1.63 ± 0.25	1.61 ± 0.21
LA/Ao(cm)	1.26 ± 0.24	1.24 ± 0.20	1.23 ± 0.19
MVE Vel (m/s)	0.90 ± 0.07	0.92 ± 0.07	0.94 ± 0.08
MVA Vel (m/s)	0.59 ± 0.08	0.64± 0.1	0.60± 0.12
MV E/A Vel(m/s)	1.55 ± 0.23	1.41±0.24	1.50± 0.38

Ao Diam: Aort çapı

LA Diam: Sol atriyum çapı

LA/Ao: Aort çapı/ Sol atriyum çapı

MVE Velocity: Mitral kapak erken diyastol akım hızı

MVA Velocity: Mitral kapak geç diyastol akım hızı

MV E/A Velocity : Mitral kapak erken diyastol akım hızı/ Mitral kapak geç diyastol akım hızı

Parasternal pencereden bakılan interventriküler septum erken diyastolik, geç diyastolik ve sistolik hızları arasında riketsli olgularda, tedavileri sonrasında ve kontrol grubu arasında anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı. Sol ventrikül arka duvar erken ve geç diastolik ve sistolik hızları arasında bu gruplar arasında yine anlamlı düzeyde farklılık bulunmadı. (Tablo 10).

Tablo-10: Grupların parasternal pencereden septum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik hareket hızları

	Riketsli olgular tedavi öncesi	Riketsli olgular tedavi sonrası	Kontrol grubu
Parasternal IVS E(m/s)	8.7± 1.6	9.4±2.03	9.6± 2.1
Parasternal IVS A(m/s)	4.5± 1.2	4.0±1.3	4.6± 1.3
Parasternal IVS S(m/s)	5.1± 0.96	6.1±1.8	4.8 ± 1.2
Parasternal LVPW E(m/s)	9.2± 1.5	9.7±2.0	8.8± 2.4
Parasternal LVPW A(m/s)	4.3 ±0.9	5.0±1.5	5.0± 1.2
Parasternal LVPW S(m/s)	5.0± 1.1	5.3± 2.1	5.3± 1.0

Parasternal IVS E: Parasternal pencereden interventriküler septum erken diyastolik hareket hızı

Parasternal IVS A: Parasternal pencereden interventriküler septum geç diyastolik hareket hızı

Parasternal IVS S: Parasternal pencereden interventriküler septum sistolik hareket hızı

Parasternal LVPW E: Parasternal pencereden sol ventrikül arka duvar erken diyastolik hareket hızı

Parasternal LVPW A: Parasternal pencereden sol ventrikül arka duvar geç diyastolik hareket hızı

Parasternal LVPW S: Parasternal pencereden sol ventrikül arka duvar sistolik hareket hızı

Apikal pencereden ölçülen interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar sistolik ve diyastolik hareket hızları ile yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 11).

Tablo-11: Grupların apikal pencereden septum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik hareket hızları

	Riketsli olgular tedavi öncesi	Riketsli olgular tedavi sonrası	Kontrol grubu
Apikal IVS E(m/s)	11.2 ± 2.8	11.1±2.7	12.3± 2.4
Apikal IVS A(m/s)	5.4± 1.5	5.4±1.7	6.1± 1.6
Apikal IVS S(m/s)	6.7± 1.3	6.6±1.59	6.85± 1.3
Apikal LVPW E(m/s)	12.0± 2.8	11.7±2.9	13.2 ± 2.4
Apikal LVPW A(m/s)	5.5± 1.7	5.5±1.46	6.1± 1.6
Apikal LVPW S(m/s)	6.3± 1.7	6.0±1.7	6.4± 1.4

Apikal IVS E: Apikal pencereden interventriküler septum erken diyastolik hareket hızı

Apikal IVS A: Apikal pencereden interventriküler septum geç diyastolik hareket hızı

Apikal IVS S: Apikal pencereden interventriküler septum sistolik hareket hızı

Apikal LVPW E: Apikal pencereden sol ventrikül arka duvar erken diyastolik hareket hızı

Apikal LVPW A: Apikal pencereden sol ventrikül geç arka duvar diyastolik hareket hızı

Apikal LVPW S: Apikal pencereden sol ventrikül arka duvar sistolik hareket hızı

Hastalarımızın evrelere göre yapılan değerlendirilmesinde ise evre I: 8, evre II: 7 ve evre III: 5 hastadan oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları sırası ile 5.9±2.3; 10.4±7.2; 4.6±1.9 ay idi. Evrelere göre biyokimyasal karşılaştırmada evreler arasında

TAK, TOS ve OSİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Riketsli olguların evreleri arasında TOS ve OSİ açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo 12).

Tablo-12: Evrelere göre vaka grubunun yaş ve biyokimyasal değerleri

	Evre I (n:8)	Evre II (n:7)	Evre III (n:5)
Yaş (ay)	5.9±2.3	10.4±7.2	4.6±1.9
Ca (mg/dl)	8.4±2.2	9.1±1.8	5.7±0.7
P(mg/dl)	5.0±0.7	4.1±1.1	4.1±0.7
ALP (U/L)	680±250	926±551	619±162
PTH (pg/ml)	152±86	269±195	229±153
D vit (nmol/L)	13.8±6.7	9.7±7.4	13.2±9.2
TAK mmol Trolox eq/L	1.07±0.18	1.09±0.33	1.02±0.1
TOS mmol Trolox eq/L	21.3±13.5	23.1±15.9	18.6±9.7
OSI (TOS/TAK)	20.0±12.0	23.37±15.9	17.6±7.9

Hastaların rikets evrelerine göre duvar kalınlıkları üzerinde yapılan değerlendirmede rikets evresi ağırlaştıkça hem sistolde hem de diyastolde intraventriküler septum ve sol ventrikül arka duvar kalınlığının azaldığı gözlemlendi. Ancak sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı da rikets evresi ağırlaştıkça artma gözlemlendi. Yalnız burada da istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (Tablo13).

Tablo-13: Duvar kalınlıklarının rikets evrelerine göre değerlendirilmesi

	IVS d (cm)	LVID d (cm)	LVPW d (cm)	IVS s (cm)	LVID s (cm)	LVPW s (cm)
Evre I	0.59± 0.13	2.27± 0.23	0.70±0.18	0.76±0.10	1.48±0.20	0.86±0.15
Evre II	0.52± 0.11	2.56± 0.37	0.66±0.12	0.57±0.10	1.60±0.13	0.82±0.19
Evre III	0.58± 0.06	2.43± 0.34	0.59±0.06	0.56±0.16	1.65±0.20	0.84±0.06

Rikets hastalarının evrelere göre volüm fonksiyonlarına baktığımızda ise hem diyastol hem de sistol sonu volümün rikets evresi ağırlaştıkça arttığı gözlemlendi.

Ejeksiyon fraksiyonun III. evrede istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer evrelere göre düşük olduğu gözlemlendi. (Tablo 14).

Tablo-14: Kalp volüm fonksiyonlarının evrelere göre değerlendirilmesi

	EDV(ml)	ESV(ml)	EF (%)	FS (%)	SV (ml)
Evre I	18.0±4.3	6.0±1.9	66.6± 4.0	34.8± 2.8	11.8± 2.4
Evre II	24.4± 9.4	7.4±1.6	67.9±7.2	36.4± 5.8	17.0± 8.3
Evre III	21.5±7.7	7.9±2.6	62.6± 3.5	32.1± 2.7	13.5± 5.2

Rikets evreleri ile aort ve sol atriyum çapları ve akım hızları arasında bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 15).

Tablo-15: Evrelere göre aort ve sol atriyum çapları ile mitral kapak akım hızları

	Ao Diam (cm)	LA Daim (cm)	LA / Ao (cm)	MVE Vel (m/s)	MVA Vel (m/s)	MVE/A Vel (m/s)
Evre I	1.42±0.18	1.71±0.33	1.24±0.24	0.91±0.05	0.59±0.06	1.54± 0.13
Evre II	1.33±0.20	1.60±0.23	1.23±0.30	0.91± 0.10	0.57± 0.12	1.68± 0.31
Evre III	1.33±0.08	1.74±0.11	1.33±0.16	0.86± 0.04	0.62± 0.10	1.42± 0.21

Rikets evre III'de parasternal pencereden ölçülen interventriküler septum erken ve geç diyastolik hareket hızlarının azaldığı gözlemlendi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sol ventrikül arka duvar erken ve geç diyastolik akım hızlarının evre I'den III'e doğru azaldığı gözlemlendi. Fakat bu anlamlı düzeyde değildi (Tablo 16).

Tablo 16: Evrelere göre parasternal pencereden septum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik hareket hızları

	Parasternal IVS E (m/s)	Parasternal IVS A (m/s)	Parasternal IVS S (m/s)	Parasternal LVPW E (m/s)	Parasternal LVPW A (m/s)	Parasternal LVPW S (m/s)
Evre I	9.37±1.68	5.12±1.35	5.0±1.0	9.62±1.18	4.50±1.19	5.50±1.19
Evre II	8.71±1.60	4.28±0.75	5.28±0.75	9.28±1.88	4.42±0.78	4.42±1.39
Evre III	7.80±1.30	4.00±1.58	5.0±1.22	8.60±1.51	4.00±1.0	5.20±0.44

Apikal pencereden yapılan değerlendirmede ise rikets evre III'de erken ve geç diyastolik hızların düşük olduğu görülmesine rağmen bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17: Evrelere göre apikal pencereden septum ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik hareket hızları

	Apikal IVS E (m/s)	Apikal IVS A (m/s)	Apikal IVS S (m/s)	Apikal LVPW E (m/s)	Apikal LVPW A (m/s)	Apikal LVPW S (m/s)
Evre I	11.0± 3.0	5.25±1.2	6.37± 1.5	11.8± 2.2	6.25±1.8	6.6±1.3
Evre II	12.2± 2.6	6.14±1.7	7.03± 1.4	13.5± 3.6	5.85±1.5	6.5±2.5
Evre III	10.0± 2.5	4.80± 1.3	6.80± 1.0	10.2± 1.0	4.00± 1.2	5.4±0.54

Rikets evre I ve II'de TAK, TOS ve OSİ ile interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarı sistolik ve diyastolik hızları arasında anlamlı bir bağlantı saptanmadı. Rikets evre III'de ise yalnızca TOS ile interventriküler septum erken diyastolik hızı arasında negatif bir ilişki saptandı (r: -0.986, p<0.01).

6. TARTIŞMA

Rikets, kemik dokusunun metabolik bir hastalığı olup kemik mineralizasyonu eksikliği sonucu gelişmektedir. Aynı zamanda morfolojik ve biyolojik çok yönü olan bir hastalıktır. Her tanısal metot hastalığın çeşitli yönlerini göstermektedir. Klinik bulgular uzun süren zayıf kemik metabolizmasını yansıtan iskelet sistemi bulguları ile göze çarpmaktadır (131,132). İskelet sistemi dışı bulgular olarak da hipokalsemiye bağlı tetani, nöbet, laringospazm ve nadiren de kardiyomiyopati olabilir (133).

D vitamininin dolaylı veya dolaysız olarak kalp dokusunu ve fonksiyonunu etkilediğine dair bulgular mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, vitamin D reseptörü tahrip edilen farelerde artmış renin salınımı ve kardiyomiyositlerde belirgin hipertrofi gözlenmiştir (134). 25 OH Vitamin D'nin kas hücrelerinde çeşitli bağımsız etkileri olup bunlardan en önemlilerinden biri fizyolojik konsantrasyonlarda kalp kası hücrelerine Ca girişini artırmasıdır. 25 OH Vitamin D'nin bu etkisi kalsitriole göre 222 kat daha düşük tespit edilmiştir (135).

Vitamin D eksikliğine bağlı bulgu vermeyen sol ventrikül fonksiyon bozuklukları gözlenebileceği ve bu durumun tedavi sonrası eski durumuna geri dönebildiği gözlenmiştir. Riketse bağlı dilate kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinin ise daha az gözlendiği belirtilmiş ve daha çok rikets evre III de ortaya çıktığı vurgulanmıştır (6).

Maiya ve ark (136), altı yıllık bir çalışma sonrasında İngiltere'de çeşitli merkezlerde dilate kardiyomiyopati tanısı ile pediatrik kardiyoloji bölümüne sevk edilen hastalardan 16 tanesinin kardiyomiyopati sebebinin nütrisyonel riketse bağlı olduğunu tespit etmişlerdir. Yaş ortalaması 5.3 ay olan hastaların 16 tanesinde kalp yetmezliği bulguları gözlenmiş ve hastaların 25OH D vitamin ortalama seviyesi 18.5

nmol/L olarak ölçülmüştür. Hastaların büyük bir kısmına rikets tedavisinin yanında kalp yetmezliği için tedavi de başlanmıştır. Hastaların tedaviye başlanmasından yaklaşık bir yıl sonra EKO bulgularının ve kardiyak fonksiyonlarının düzeldiği gözlenmiştir.

Kösecik ve ark (137), yayınlamış olduğu kardiyomegali ve kalp yetmezlikli 14 aylık bir erkek çocuğunda, fizik muayene ve labaratuvar bulguları ile aynı zamanda rikets tespit edilmiştir. Hastanın yapılan EKO'sunda dilate kardimiyopati olduğu gözlenmiş ve 25(OH)D vitamin düzeyi düşük olarak bulunmuştur. Hastaya kalp yetmezliği tedavisinin yanı sıra rikets tedavisi de düzenlenmiş ve 4 ay sonra kardiyak fonksiyonlarının yanı sıra yapılan EKO'da dilate kardiyomiyopati bulgularının da kaybolduğu tespit edilmiştir.

Carlton ve ark (138), biri dört aylık kız ve diğeri ise sekiz aylık erkek çocukta ani gelişen solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliği bulgularının görülmesi üzerine yaptıkları EKO'da dilate kardiyomiyopati bulgularının olduğunu gözlemişlerdir. Hastaların yapılan biyokimyasal incelemelerinde Ca ve D vitamini serum düzeylerinin düşük olarak gelmesi üzerine riketse bağlı dilate kardiyomiyopati tanısı koymuşlardır. Hastalara rikets ve kalp yetmezliği tedavisi başlanmıştır. Biyokimyasal değerlerin bir ay içinde düzeldiği kardiyak ve EKO bulgularının ise her iki olguda da yaklaşık bir yıl içinde normale geldiği gözlenmiştir.

Uysal ve ark (6), 27 riketsli hastadan oluşan ve yaş ortalaması yedi ay olan bir çalışmada, klinik olarak kalp yetmezliği olmayan hastaların yapılan EKO'ların da özellikle rikets evre III olan hasta grubunda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olduğu gözlenmiştir. Rikets tedavisi sonrası ikinci ayda yapılan kontrol EKO'da ise bulguların düzeldiği saptamıştır.

Hastalarımızın ortalama yaşları 7.17 ± 5.07 aydı ve ortalama D vitamini seviyesi 12.22 nmol/L idi. Hastalarımızın sekiz tanesi rikets evre I, yedi tanesi rikets evre II ve beş tanesi rikets evre III'tü. Hastalarımızın hiç birinde klinik olarak kalp yetmezliği bulgusu yoktu. Her hastanın tanı anında yapılan ilk EKO değerlendirilmelerinde her hangi bir kardiyomiyopati bulgusuna rastlanılmadı. Yapılan bazı çalışmalarda (136–138) riketse bağlı olarak kalp yetmezliği bulgularının gözlemlenmiş olmasına rağmen, Uysal ve ark. (6) çalışmasında ve bizim vakalarımızda bu durum gözlenmemiştir.

Rikets sırasında gelişen kardiyak patolojilerin uzun süren hipokalsemiye bağlı geliştiği tahmin edilmektedir (13). Yayınlanan olgularda hastaların ne kadar süredir hipokalsemik olduğu bilinmemektedir.

Kalsiyum fosforla birlikte insan fizyolojisinde önemli rol oynayan bir mineraldir. Normal kemik yapısı ve optimum nöromuskuler aktivitenin devamı için önemlidir (139). Kalsiyum iyonu, kalp kası fibrillerinin uyarılabilirliğini sağlamakta ve özellikle de kalp kasının kasılmasında anahtar rol oynamaktadır. Serum kalsiyum değerinin düşmesi ventriküler kasılmayı etkileyebilir (6). Hipokalsemi kalpte uyarı iletimini geciktirebilir ve kas kasılmasını da zayıflatabilir (39). Kalbin kontraktıl durumu, sağlıklı kalp kası hücresinin büyüklüğü ve sayısı, kalsiyumun hücre içi ve dışı elde edilebilirliği ve dolaşan katekolaminlerin miktarı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (140). Riketsli hastalarda gözlenen kalp ile ilgili sorunların hipokalseminin uzun sürmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ancak bunun nasıl geliştiği net olarak anlaşılamamıştır (13). Genel olarak çalışmalarda ventrikül kontraktılitenin ölçütü olarak sol ventrikül performansının geleneksel ejeksiyon-faz indeksleri kullanılmıştır (6). Uysal ve ark. (6) yapmış olduğu çalışmada riketsli hastalarda çekilen EKG de T dalgasında anormallikler, belirgin U dalgaları ve

uzamış QT tespit edilmiştir. Bu hastaların dördünün rikets evre I, üçünün evre II ve altı tanesinin de evre III olduğu ve elektrokardiyografik bulguların tedavi sonrası düzeldiği belirtilmiştir. Price ve ark. (39) yayınlamış oldukları riketsli bir olguda ise çekilen EKG de biventriküler hipertrofi bulgusu ve QTc nin de 0.436 saniye olduğu bulunmuştur. Yayımlanan bazı çalışmalarda ise riketsli hastalarda EKO da dilate kardiyomyopati bulguları olmasına rağmen EKG’de patolojik bir dalganın görülmediği ve QTc süresinde de uzamanın olmadığı belirtilmiştir (136–138).

Çalışmamızda da hiç bir riketsli olguda dalga anormallikleri görülmedi ve QTc süresinde de uzama yoktu. Rikets evreleri arasında QTc süreleri açısından fark tespit edilmedi.

Riketsli hastaların çekilen telekardiyografilerinde kardiyotorasik oranın arttığı ve tedavi sonrası bu oranın normale geldiği belirtilmektedir (136–138). Riketsli olgularda kardiyomegali bulguları saptamadık.

Price ve ark (39) yayınlamış oldukları serum Ca seviyesi 4.9mg/dl olan beş aylık bir erkek hastada, EKG’de her iki ventrikülde hipertrofi ve EKO’da normal anatomik bulgularla birlikte dilate ve azalmış sol ventrikül fonksiyonları tespit etmişlerdir.

Olgun ve ark (141) bronkopnömonisi ve kalp yetmezliği bulguları ile başvuran dokuz aylık bir hastada kan Ca seviyesini 6.4 mg/dl bulmuşlardır. Yapılan EKO’da sol ventrikülün genişlemiş olduğu ve sol ventrikül duvar hareketlerinin hipokinetik olduğu, LVID d 3.25 cm, LVD s 2.81 cm, EF %49, FS %20 ve mitral E noktası ile septum arası kalınlığın 17,1mm ölçüldüğü belirtilmektedir. Tedavi sonrasında ise LVID d 3.02cm, LVD s 2.21cm, EF %60.8, FS %26.8 ve mitral E noktası ile septum arası kalınlığın 9,3mm olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre riketsli hastalarda tedavi ile kalp atım volümlerinde belirgin bir düzelme olduğunu vurgulamışlardır.

Kösecik ve ark (137), yayınladığı olguda ise dilate kardiyomiyopati bulguları olan riketsli hastada yapılan EKO genişlemiş sol ventrikül ve sol ventrikül duvar hareketlerinde azalma olduğu gözlenmiştir. LVID d 4.2cm, LVD s 3.69cm, EF %26.4, FS %12.1 ölçülmüştür. Tedavi sonrası ise yapılan kontrol ekokardiyografi sonucunda sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme gözlemiştir.

Uysal ve ark (6), 27 nütrisyonel riketsli, kan kalsiyum seviyeleri düşük olan hastaların yapılan EKO'larında ventriküller arası septum kalınlığının sol ventrikül arka duvar kalınlığına oranında artma olduğunu gözlemiştir. Bunun da sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun bir bulgusu olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, ciddi ve süregelen hipokalseminin kalp yetmezliğine yol açabileceğini ve bu tablonun tedavi ile geri döndürülebileceğini de öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda riketsli hastaların yapılan EKO'larında LVID d 2.40 ± 0.31 cm, LVID s 1.57 ± 0.18 cm, EF % 66.5 ± 5.7 , FS % 35.1 ± 4.6 olarak ölçüldü. Bu sonuçlara göre vakalarımızın EKO bulgularının normal olduğu gözlenmektedir.

Uysal ve ark (6), rikets hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası ile kontrol grubu arasında ejeksiyon zamanı, EDV, SV, EF açısından belirgin fark olduğunu gözlemiştir. Rikets evreleri kendi içlerinde tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ise evre I olan grupta; FS'de, evre II' de; ET, SV'de ve evre III'te ise EF, FS ve interventriküler septal kalınlığı/sol ventrikül arka duvar kalınlığı (I/L) arasında anlamlı fark olacak şekilde değiştiği tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda en fazla I/L'de artma olduğu ve bunun rikets evresi arttıkça fazlaştığını vurgulamışlardır. Riketsin kardiyomiyopatiye neden olabileceğini, bunun da tedavi ile düzelebileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda ise EDV, ESV, EF, FS, SV vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da vaka grubunda EF,

FS, SV'un kontrol grubuna göre hafif düşük olduğu gözlemlendi. Yine tedavi sonrası EDV, ESV, EF, FS, SV tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark olmasa da EF ve FS de artma gözlemlendi ve kontrol grubuna benzer değerlere yakın olduğu tespit edildi. Bizim çalışmamızda bu parametreler arasında tedavi öncesinde anlamlı bir fark olmasa da tedavi sonrası değerlerin kontrol grubuna yaklaşması, hastaların tedavi sonrasında kalp fonksiyonlarında düzelme olduğunu göstermesi açısından anlamlı sayılabilir.

Parasternal IVS E ve Parasternal LVPW E de evre ilerledikçe bir azalma olduğu gözlemlendi bu da rikets evresi ilerledikçe diastolik fonksiyonlarda bozulma başladığını düşündürmektedir. Tedavi ile de bu bulguların düzeldiği saptandı.

Serbest radikaller tepkisel kimyasal ürünlerdir ve lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve nükleik asitler gibi makro moleküllere saldırarak oksidatif hasara sebep olabilirler (142). Vücuttaki tüm hücreler *invivo* olarak serbest radikallerce devamlı bir şekilde üretilen endojen ve eksojen oksidan maddelere maruz kalmaktadırlar (76). Vücutta oksidan ve antioksidan moleküller daima denge halindedir. Oksidan molekül artışı karşısında doğal antioksidanlar artarak oksidan molekülleri etkisiz hale getirmektedir. Böylece, sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa oksidatif stres denilen tablo oluşur. Oksidatif stresin de moleküler ve hücrel doku hasarında rol oynayarak erişkinlerde ateroskleroz, karsinogenezis, astım, KOAH, romatoid artrit ve psöriyazis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (72,118,143). Çocuklarda ise yeni doğan döneminde kronik akciğer hastalığı, prematür retinopati, nekrotizan enterokolit, neonatal hemokromatozide, daha büyük çocuklarda ise astma, kistik fibrozis, juvenil romatoid artrit, kolestatik karaciğer hastalıkları,

kwasiorkor ve diğerk bazı hastalıkların gelişiminde oksidatif stresin neden olduğu oksidatif hasar sonucu geliştiği yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur (100).

Pek çok hastalıkta, oksidatif stresin bir sebep mi yoksa primer hastalık sürecinin bir sonucu mu olduğu ağık değildir (144).

Literatürde yaptığımız araştırmada çocuklarda kemik hastalıkları ile antioksidan kapasite arasındaki ilişkiye araştıran tek çalışma Döneray ve arkadaşlarının (145) yapmış olduğu çalışmadır. Büyüklerde ise osteoporoz ile oksidatif stres ve total antioksidan kapasite üzerine yapılmış birkaç çalışma bulunmaktadır (146,147). Fakat oksidatif stresin kemik üzerine etkileri hakkında çok az bilgi mevcuttur. Serbest oksijen radikallerinin kemik rezorbsiyonunda osteoklastlar tarafından üretilen süperoksit ile etki ederek kemiklerde geriliğe sebep olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda bu saldırıya osteoblastların da glutatyon peroksidaz gibi antioksidan üreterek karşılık verdiği gösterilmiştir. Buna rağmen, ROS'un kalsifiye dokularda hangi mekanizma ile yıkımı hızlandırıp kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunduğu bilinmemektedir (148).

Altındag ve ark. (146) osteoporozlu hastalarda yapmış oldukları çalışmada total antioksidan kapasitenin kontrol grubuna göre düşük ve oksidatif stres parametreleri ile oksidatif stres indeksinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu bulmuşlardır. Kemik mineral dansitometresi ile oksidatif stres indeksi arasında belirgin bir negatif birliktelik olduğunu gözlemişlerdir. Yine bu çalışmada trabeküler kemiğin kortikal kemiğe göre oksidatif stresten daha fazla etkilendiği belirtilmiştir.

Özgöçmen ve ark. (147) osteoporozlu hastaların kontrol grubuna göre eritrosit katalaz enzim aktivitelerini düşük ve malondialdehit seviyelerini ise artmış olarak bulmuşlardır. Aynı zamanda serum alkalen fosfataz seviyesi ile nitrik oksid ve

eritrosit glutasyon peroksidaz seviyeleri arasında belirgin bir negatif ilişki olduğu belirtilmiştir.

Osteoblast ve osteoklastların aktiviteleri genel olarak sistemik hormonlar, sitokinler, PTH, kalsitonin, 25(OH)D, östrojen ve serbest oksijen radikalleri gibi lokal faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Serbest oksijen radikallerinin osteoklast üretiminde ve kemik emiliminde yer aldığı bilinmektedir. Osteoklastlar, monosit-makrofaj grubundan gelişmektedir ve bu grup hücreler ürettikleri serbest oksijen radikalleri ile bağ doku hasarı gibi çok çeşitli hücresele etkilere sebep olmaktadır. Artmış oksidatif stres kemik yıkımını artırmakta ve sitokin dağılımını değiştirmektedir (149,150).

Köklü ve ark (151), yenidoğan ve anneleri üzerinde serum P, Ca, ALP ve TOS düzeylerini değerlendirmişlerdir. Kalsiyum, P ve ALP ile TOS arasında bir ilişki tespit edememişlerdir. Yine bu çalışmada yenidoğanların ve annelerinin kemik gelişimi ile oksidatif stres arasında bir korelasyon da bulamamışlardır.

Döneray ve ark (146), 20 nütrisyonel riketsli hastada antioksidan seviyeleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin organizmada oksidatif strese yol açmadığını belirtmişlerdir. Ancak azalmış buldukları nitrik oksit seviyelerinin hipokalsemi nedeni ile olabileceğini ve bu nitrik oksitteki düşmenin çeşitli hastalıklar açısından risk oluşturduğunu da belirtmişlerdir. Tedavi sonrası nitrik oksitteki artışın Ca seviyesindeki artışa bağlı olduğuna ve bu artışın nitrik oksit açısından normal düzeylere ulaşma açısından faydalı olabileceğini de öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda hasta grubunda TAK ölçümünde kontrol grubuna göre azalma bulundu ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kan Ca seviyesi normal olan Evre II riketsli hastalarda TAK'nin kontrol grubu ile benzer olduğu, kan Ca

seviyesi azaldıkça TAK'nin düştüğü (evre I ve evre III riketsli olgularda olduğu gibi) görüldü. Tedavi sonrası TAK seviyesinde vaka grubunda hafif bir yükselme olduğu gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalarımızda TOS ve OSİ'nin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını tespit ettik. Tedavi sonrası TOS ve OSİ de düşme gözlenirse de bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ve yine TOS ve OSİ değerleri tedavi sonrasında bile kontrol grubuna göre yüksekti. Riketsin evreleri arasında TOS ve OSİ değerleri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Biz TOS ve OSİ deki bu istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşmenin daha sonraki dönemlerde anlamlılık oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak riketsin ileri evrelerinde kardiyak fonksiyonların olumsuz yönde etkilenebileceğini düşünmekteyiz. Ancak, bu etkilenme düzeyi ve etkilenmenin başlama zamanı kesinlik göstermemektedir. Hipokalseminin süresi, eklenen ikincil hastalıkların varlığı gibi çeşitli faktörlerin, riketsli hastalarda kalp fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Riketsin organizmada oksidatif stresi artırdığı, bunun da hastaların mevcut genel durumunu daha da kötüleştirebileceği veya ek sorunlar oluşturabileceği sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

1. Sly MR, van der Walt WH, Du Bruyn D, Pettifor JM, Marie PJ. Exacerbation of rickets and osteomalacia by maize: a study of bone histomorphometry and composition in young baboons. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 370–379.
2. Henderson JB, Dunnigan MG, McIntosh WB, Abdul-Motaal A, Hole D. Asian osteomalacia is determined by dietary factors when exposure to ultraviolet light radiation is restricted: a risk factor model. *Quart J Med* 1990; 76: 923–933.
3. Molla AM, Badawi MH, Al-Yaish S, Sharma P, el-Salam RS, Molla AM. Risk factors for nutritional rickets in children in Kuwait. *Pediatr Int* 2000; 42: 280–284.
4. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum’da 0–3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 389–396.
5. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 229–237.
6. Uysal S, Kalaycı AG, Baysal K. Cardiac functions in children with vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 283–286.
7. Katiyar SK, Mukhtar H. Tea Antioxidants in cancer chemoprevention. *J Cellular Bioch Suppl* 1997; 27: 59–67.
8. Ilizarov AM, Koo HC, Kazzaz JA, Mantell LL, Li Y, Bhatpat R, Pollack S, Horowitz S, Davis JM. Overexpression of manganese superoxide dismutase protects lung epithelial cells against oxidant injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 436–441.
9. Zimmerman JJ. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23: 616–617.

10. [Santini SA, Marra G, Giardina B, Cotroneo P, Mordente A, Martorana GE, Manto A, Ghirlanda G](#). Defective plasma antioxidant defenses and enhanced susceptibility to lipid peroxidation in uncomplicated IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1853–1856.
11. Hensrud DD, Heimburger DC. Antioxidant status, fatty acids and cardiovascular disease. *Nutrition* 1994; 10: 170–175.
12. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055–1060.
13. Dursun A, Aliefendioğlu D, Özkan B, Coşkun T. Carnitinuria in rickets due to vitamin D deficiency. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 278–280.
14. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4–8.
15. Granner DK. Hormones that regulate calcium metabolism. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). *Harper's Biochemistry*, 20th ed. London: Appleton-Lange, 1996: 539–546.
16. Fitzpatrick S, Sheard N, Clark N, Ritter M. Vitamin D-deficient rickets: a multifactorial disease. *Nutr Rev* 2000; 58: 218–222.
17. Kumar R. Vitamin D metabolism and mechanisms of calcium transport. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 30–42.
18. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–856.
19. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N, Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990;11: 345–386.
20. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062–2072.

21. Rimaniol JM, Authier FJ, Chariot P. Muscle weakness in intensive care patients initial manifestation of vitamin D deficiency. *Intensive Care Med* 1994; 20: 591–592.
22. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 105–112.
23. Hüner G. D vitamini eksikliği (Rahitis). Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatrici*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 234–237.
24. Jüppner H, Brown EM, Kronenberg HM. Parathyroid hormone. In: Favus M, Philadelphia PA (eds). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 4th edn. Lippincott: Williams & Wilkins, 1999: 80–87.
25. Heath DA, Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 377–389.
26. Bundak R. Paratiroid bezi ve bozuklukları. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatrici*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 1248–1249.
27. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. In: Brook CGD (ed). *Clinical Paediatric Endocrinology*, 3th ed. Oxford: Blackwell Science, 1995: 712–743.
28. Kumar CR. Endokrin hastalıkları: paratiroid bezleri. Kumar V, Cotrain RS, Robbins SL (eds). *Temel Patoloji*, 6.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2000: 653–656.
29. Allen WR. Disorders of calcium and phosphorus metabolism. In: Rudolph C, Rudolph AM, Hostetter M, Lister G, Siegel NJ (eds). *Rudolph's Pediatrics*, 20th edn. London: Appleton and Lange, 1996: 1837–1838.

30. Şimşek E, Kocabay K. Calcium, phosphorus and magnesium homeostasis. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2002; 11: 211–220.
31. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 143–173.
32. Potts JT, Jüppner H. Parathyroidhormone and parathyroidhormone related peptide in calcium homeostasis, bone metabolism, and bone development: the proteins, their genes, and receptors. In: Avioli LV, Krane SM (eds). *Metabolic Bone Disease*, 3rd edn. New York: Academic Press, 1997: 51–94.
33. Nicholson FJ, Pesce MA. Laboratory medicine, drug therapy and reference tables. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2004: 2393–2505.
34. Root AW. Genetics of disorders of calcium and phosphorus metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 217–260.
35. Dewitte K, Stöckl D, Thienpont LM. pH dependency of serum ionized calcium. *Lancet* 1999; 354: 1793–1794.
36. Kutluk G, Cetinkaya F, Basak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Ped* 2002; 48: 351–353.
37. Moreno Davila H. Molecular and functional diversity of voltage-gated calcium channels. *Ann NY Acad Sci* 1999; 868:102–117.
38. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 9th edn. Philadelphia: Saunders Co, 1996: 77, 78.
39. Price DI, Stanford LC Jr, Braden DS, Ebeid MR, Smith JC. Hypocalcemic rickets: an unusual cause of dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 510–512.

40. Friedman PA. Mechanisms of renal calcium transport. *Exp Nephrol* 2000; 8: 343–350.
41. Taneli B, Kültürsay N. Rahitiste idrar kalsiyum, fosfor ve kreatinin değerlerinin diagnostik anlamlılığı. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1987; 3: 1195–1200.
42. Saner G. Besin gereksinimleri. Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediatrici*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 173.
43. Berberoğlu M. Paratiroid bez, kalsiyum, fosfor ve vitamin D metabolizması ve hastalıkları. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (editörler). *Pediatric Endokrinoloji*. Ankara: Pediatric Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, 2003: 509–510.
44. Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edn. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004: 219–223.
45. Hochberg Z, Tiosano D. Disorders of mineral metabolism. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 616–617.
46. Zhao N, Tenenhouse HS. Npt2 gene disruption confers resistance to the inhibitory action of parathyroid hormone on renal sodium-phosphate cotransport. *Endocrinology* 2000; 141: 2159–2165.
47. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224–241.
48. Kumandaş S, Kurtoğlu S, Çocukluk dönemi ALP enziminin değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 1992; 9: 68–71.
49. Bilir Ş. *Ana ve Çocuk Sağlığı*, 3. baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1979;14

50. Lapatsanis P, Deliyanni V, Doxiadis S. Vitamin D deficiency rickets in Greece. *J Pediatr* 1968; 73: 195–202.
51. Schnabel D, Haffner D. Rickets. Diagnosis and therapy. *Orthopade* 2005; 34: 703–716.
52. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde vitamin D. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11: 345–350.
53. Yurdakök M. Güneş ışığı vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 1981; 2: 13–19.
54. Gültekin A, Savaş A, Özalp İ. 0–3 yaş grubunda raşitizm görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1985; 28: 119–125.
55. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri dergisi* 2007; 1: 34–41.
56. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86: 147–149.
57. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet* 2003; 362: 1389–1400.
58. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002; 58: 39–51.
59. J Raiten D, F Picciano M, Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004;80: 1673–1677.
60. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47–50.
61. Takeda E, Yamamoto H, Taketani Y, Miyamoto K. Vitamin D dependent rickets type I and type II. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 508–513.

62. Drezner MK. Clinical disorders of phosphate homeostasis. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH (eds). *Vitamin D*, 2nd ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2005: 1159–1187.
63. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 9637–42.
64. Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000; 21: 296–302.
65. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364–368.
66. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662–687.
67. Greenbaum LA. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th edn. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004: 208–214.
68. Morri EM. Rickets associated with hypophosphatemia. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). *Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management*. Philadelphia: Willams and Wilkins, 2004: 658.
69. Özkan B, Büyükavcı M, Energin M, Dirican ME, Alp H, Akdağ R. Nutrisyonel riketsde farklı tedavi şekillerinin (300.000 U oral, 300.000 U IM, 600.000 U oral vitamin D) karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 30–35.
70. Root AW, Diamond JR, Frank B. Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 2002; 629–671.

71. Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11: 369–379.
72. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press, 1999.
73. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1–40.
74. Adler V, Yin Z, Tew KD, Ronai Z. Role of redox potential and reactive oxygen species in stress signaling. *Oncogene* 1999; 18: 6104–6111.
75. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47–95.
76. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721–724.
77. Kovacic P, Jacintho JD. Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem* 2001; 8: 773–796.
78. Valko M, Morris H, Mazur M, Rapta P, Bilton RF. Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer? *Biochim Biophys Acta* 2001; 1527: 161–166.
79. Akkuş İ. *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*. Konya: Mimoza Yayınları, 1995;3–95.
80. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84.
81. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals: basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology, and relevance to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 990–997.

82. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 872–879.
83. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 95–108.
84. Meister A. Glutathione, ascorbate, and cellular protection. *Cancer Res* 1994; 54: 1969–1975.
85. Southorn P, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 381–389.
86. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481–493.
87. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993; 26: 351–357.
88. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan–antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336–341.
89. Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free Radic Res* 1998; 28: 601–609.
90. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1161–1208.
91. Brent JA, Rumack BH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. II. Are free radicals the cause of toxin-induced liver injury? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31: 173–196.
92. Barber D, Harris S. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm* 1994; NS34: 26–35.
93. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54: 176–186.

94. Genestra M. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cell Signal* 2007; 19: 1807–1819.
95. Dizdaroglu M. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 225–242.
96. Rosen H, Crowley JR, Heinecke JW. Human neutrophils use the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-chloride system to chlorinate but not nitrate bacterial proteins during phagocytosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 30463–30468.
97. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819–1828.
98. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255–2271.
99. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci* 1991; 48: 301–309.
100. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood--in health and disease states. *Clin Nutr* 2004; 23: 3–11.
101. Ball SS, Weindruch R, Walford RL. Free radicals, ageing and degenerative diseases. In: Johnson Jr JE, Walford R, Harman D, Miquel J, Alan R (eds). *Antioxidants and the Immune Process*. New York: Liss, 1996: 427–456.
102. Burton GW. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr* 1989; 119: 109–111.
103. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529–1542.
104. Braugher JM, Chase RL, Pregoner JF. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *Biochim Biophys Acta* 1987; 921: 457–464.

105. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A, Motchnik PA, Packer L, Halliwell B. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *Biochem J* 1992; 286: 607–611.
106. Kılınç K. Kanserde oksijen radikalleri ve süperoksit dismutaz. *Biyokimya Dergisi* 1986; 11: 59–76.
107. Repine JE, Bast A. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–357.
108. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J* 1987; 1: 441–445.
109. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors* 1997; 6: 391–397.
110. Mayes PA. Biologic oxidation. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). *Harper's Biochemistry*, 25th ed. London: Appleton-Lange, 2000: 130–137.
111. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1–15.
112. Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants and mammalian thioredoxin system. *Free radical Biol Med* 2001; 31: 1287–1312.
113. Ceballos-Picot I, Trivier JM, Nicole A, Sinet PM, Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem* 1992; 38: 66–70.
114. Shen D, Dalton TP, Nebert DW, Shertzer HG. Glutathione redox state regulates mitochondrial reactive oxygen production. *J Biol Chem* 2005; 280: 25305–25312.
115. Nogueira CW, Zeni G, Rocha JB. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. *Chem Rev* 2004; 104: 6255–6285.

116. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpaşa J Med* 1996; 27: 41–50.
117. Anderson ME, Meister A. Glutathione monoesters. *Anal Biochem* 1989; 183: 16–20.
118. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14–22.
119. Burton GW. Vitamin E: molecular and biological function. *Proc Nutr Soc* 1994; 53: 251–262.
120. Meram İ, Köylüoğlu O, Tarakçıoğlu M. E vitamini ve klinik önemi. *İbni Sina Tıp dergisi* 2001; 6: 1–5.
121. Smith EL, Hill RL, Lehman LR, Lefkowitz RJ, Handler P, White A. Principles of Biochemistry, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1983: 382–383.
122. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186–195.
123. Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 153–165.
124. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol* 2002; 54: 1299–1321.
125. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999; 32: 263–268.
126. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clin Biochem* 2004; 37: 112–119.
127. Plit ML, Theron AJ, Fickl H, van Rensburg CE, Pendel S, Anderson R. Influence of antimicrobial chemotherapy and smoking status on the plasma concentrations of vitamin C, vitamin E, beta-carotene, acute phase reactants, iron and

lipid peroxides in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 590–596.

128. Roge CLL, Silverman NH, Hant PA. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation* 1978; 57: 285–290.

129. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072–1083.

130. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status *J Clinical Biochemistry* 2005; 47(5): 119– 29.

131. Root AW, Diamond FB, Mimouni FB. Parathyroid and vitamin D-related disorders in children and adolescents. In: Sperling MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (1st ed). Philadelphia: WB Saunders; 1996: 427–509.

132. Strand MA, Perry J, Jin M, Trace DP, Fischer PR, Zhang p, Li S. Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China. *Pediatr Int* 2007; 49: 202–209.

133. Blok BH, Grant CC, McNeil AR, Reid IR. Characteristics of children with florid vitamin D deficient rickets in the Auckland region in 1998. *N Z Med J* 2000 8;113:374–6.

134. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, Liu W, Li X, Gardner DG, Li YC *Am J Physiol* 2005; 288:125–132.

135. Selles J, Bellido T, Boland R. Modulation of calcium uptake in cultured cardiac muscle cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 1593 – 1599.

136. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Marian Malone M, Brain C, Archer N, Mok Q, Piers Daubeney PP, Tulloh R, Burch M. Hypocalcaemia and Vitamin D

deficiency: an important, but preventable cause of life threatening infant heart failure. *Heart* 2008; 94: 581–584.

137. Kosecik M and Ertas T. Dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency Rickets. *Pediatr Int* 2007; 49: 397–399.

138. Carlton-Conway D, Tulloh R, Wood L, Kanaba D. Vitamin D deficiency and cardiac failure in infancy. *J R Soc Med* 2004;97:238–239.

139. Allgrove J. Disorders of calcium metabolism *Current Paediatrics* 2003;13: 529—535.

140. Brook M M, Moore P, Vane Hare G F. The Circulatory System In; Rudolph A, Kamei R K, Overby KJ. (eds). *Rudolph's Fundamentals of Pediatrics* (3rd ed). New York: McGraw -Hill 2003;646–648.

141. Olgun H, Ceviz N, Özkan B. A case of dilated cardiomyopathy due to nutritional vitamin D deficiency rickets. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 152–154.

142. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004;142: 231–55.

143. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001;18: 685 716.

144. Çakatay U, Kayalı R. The clinical importance of protein oxidation. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 140–149.

145. Döneray H, Orbak Z, Yıldırım A, Özkan B. Nutrisyonel riketsli olgularda oksidatif stres belirteçleri: 50. Milli Pediatri Kongresi 09 Kasım 2006 Kremlin Palace, Aksu/Antalya.

146. Altindag Ö, Erel O, Soran N, Celik H, Selek S. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int* 2007.

147. Özgöçmen S, Kaya H, Fadillioglu E, Aydogan R, Yilmaz Z, Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem* 2007; 295: 45–52.
148. Dreher I, Schuetze N, Baur A, Hesse K, Schneider D, Koehrlé J, Jakob F, Selenoproteins are expressed in fetal human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:101–107.
149. Garrett IR, Boyce BF, OreVo RO, Bonewald L, Poser J, Mundy GR Oxygen-derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1990; 85: 632–639.
150. Isomura H, Fujie K, Shibata K, Inoue N, Iizuka T, Takebe G, Takahashi K, Nishihira J, Izumi H, Sakamoto W. Bone metabolism and oxidative stress in postmenopausal rats with iron overload. *Toxicology* 2004;197: 93–100.
151. Koklu E, Akcakus M, Narin F, Saraymen R, The relationship between birth weight, oxidative stress and bone mineral status in newborn infants. *J Paediatr Child Health* 2007; 43: 667–672.

8. ÖZGEÇMİŞ

1974 yılında Konya’da doğdum. İlkokulu, ailemin yurt dışında olması nedeniyle, Almanya’da okudum. Ortaokulu Bozkır İmam Hatip Lisesi, liseyi ise Konya Fatih Anadolu Teknik Lisesi’nde tamamladım. 1993 yılında başladığım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 1999 yılında mezun oldum. Mezun olduktan sonra yaklaşık iki yıl Zonguldak İli’nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Eylül 2002’de yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucu Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Halen bu birimde çalışmaya devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

ARAŞTIRMANIN ADI:

Riketsli hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve antioksidan kapasitenin araştırılması.

Sorumlu doktorun adı: Dr. Hüseyin Yılmaz

Hastane Tel:2333555-2315

Çocuğun Adı Soyadı:

Doğum tarihi ve yaşı:

Yukarıda çocuğumun hastalığı “rikets” ile ilgili verilen bilgileri dikkatle okudum. Bunlar hakkında bana sözlü ve yazılı olarak ayrıntılı bilgiler verildi. Çocuğuma yapılması gerekli olan rikets tedavisi sırasında, tedavinin gerektirdiği ve tedavinin yan etkilerini araştırmaya yönelik olarak yapılacak testlerin yapılması için gerekli izni vermeyi kabul ediyorum. Bu konuda bana herhangi bir baskı yapılmadığını ve çocuğumun sağlığı ve tedavisi için en iyi karar verdiğime inanıyorum. Ayrıca istediğim zaman tedaviyi yarıda kesme ve başak merkeze gitme hakkımındı olduğunun bilincindeyim. Bununla birlikte tedavi şemasına ve araştırmanın gerektirdiği şartlara uymadığımız takdirde veya bilimsel nedenlerle tedavimizin sorumlu hekim tarafından kesilebileceğini de biliyorum. İmzaladığım bu formun bir kopyasının bana ayrıca teslim edileceğini anlamış bulunuyorum.

Tarih:

Çocuğun velisinin adı soyadı:

imzası

Adresi:

Telefonu:

Faksı veya e-mail:

Onay işlemine tanıklık eden kuruluş görevlisi:

Adı Soyadı:

imzası

Görevi:

Açıklamaları yapan araştırmacı:

Adı Soyadı:

imzası