

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

**2 – 24 AY ARASINDA NUTRİSYONEL RİKETS TANISI KONULAN  
ÇOCUKLARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SERUM  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Halil KESKİN**

**Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Behzat ÖZKAN**

**Uzmanlık Tezi  
ERZURUM 2008**

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No</b>
İÇİNDEKİLER.....	ii
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMA ve SİMGELER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nutrisyonel Rikets.....	3
2.1.1. Nutrisyonel Riketsin Tarihçesi.....	3
2.1.2. Prevalans.....	5
2.1.3. Etyoloji.....	5
2.1.4. Nutrisyonel Riketsin Fizyopatolojisi.....	6
2.1.5. Nutrisyonel Riketsde Tanı.....	8
2.1.6. Nutrisyonel Riketsde Tedavi.....	11
2.2. Adiponektin.....	12
2.2.1. Nutrisyonel Rikets ile Adiponektin İlişkisi.....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	13
4. BULGULAR.....	16
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	31
7. KAYNAKLAR.....	34
Ek 1. Onam Formu	
Ek 2. Çalışma Formu	

**ONAY**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 10.10.2005 tarih, 3 no'lu kürsü kurulu kararı ile "2 – 24 Ay Arasında Nutrisyonel Rikets Tanısı Konulan Çocuklarda Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Serum Adiponektin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Halil KESKİN tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.03.2007 tarih ve 3 no'lu toplantısında 22 karar no'su ile ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 03.04.2007 tarih ve 1 no'lu oturumunda 7 karar no'su ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında bilgi ve deneyimleri ile bana büyük katkıda bulunan tez hocam sayın Prof. Dr. Behzat ÖZKAN'a, tezimin hazırlanmasında her zaman desteğini aldığım değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Hakan DÖNERAY'a, Anabilim Dalı Başkanı ve Dekanımız Sayın Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'na ve onun şahsında tüm değerli hocalarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer çalışanlarına, laboratuvar çalışmalarını büyük bir ciddiyet ve titizlik içinde yürüten Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Yrd. Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM'a, radyolojik değerlendirmeler için özveriyle bana yardımcı olan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Doç. Dr. Suat EREN'e, istatistik çalışmalarında değerli zamanını benden esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ömer AKBULUT'a ve emeği geçen diğer herkese teşekkür ederim.*

*Uzmanlık eğitimine başladığım ilk gün tanıdığım ve sonrasında bir ömrü paylaşmaya karar verdiğimiz sevgili eşim Dr. Filiz KESKİN'e, evimin bereketi, biricik kızım Serra'ya, hayatımın vazgeçilmezleri olan ve beni bu günlere getiren sevgili annem, babam ve ablalarıma sonsuz şükranlarımı sunarım.*

*Dr. Halil KESKİN*

## ÖZET

Adiponektinin, osteoblastlardan sentezlenip salındığı bilinmektedir. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets (nutrisyonel rikets) osteoblastik aktivitenin arttığı bir metabolik kemik hastalığıdır.

Bu çalışmanın amacı, yaşları 2-24 ay arasında değişen nutrisyonel rikets tanılı çocuklarda vitamin D tedavisinin serum adiponektin düzeylerine olan etkisini araştırmaktır.

Nutrisyonel rikets tanısı, başka bir sağlık problemi olmayan vakalarda klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgularla konuldu. Vakalar 300.000 U D<sub>3</sub> (IM) ve kalsiyum laktat ile tedavi edildi. Tedavinin başarısı, dört hafta (28±3 gün) sonra biyokimyasal ve radyolojik bulgulara bakılarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde ve sonrasında vakaların antropometrik ölçümleri yapıldı ve serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), intakt parathormon (iPTH), 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] ve adiponektin düzeyleri ölçüldü.

Vakaların vücut kitle indeksi (BMI) Neyzi standartlarına uygun olarak yaş ve cinse göre normal aralıktaydı. Çalışmaya 21 vaka alındı. Vakaların ortalama yaşı 7,3 (2-16) ay idi. Tedavi sonrasında, öncesine göre boy uzunluğu ve vücut ağırlıklarında önemli bir artış saptanırken, BMI değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (sırasıyla 66±0,53 ve 68±0,05 cm, p<0,001; 7,65±1,66 ve 8,2±1,51 kg, p<0,001; 17,3±1,66 ve 17,5±1,45 kg/m<sup>2</sup>, p>0,05). Vakaların tedavi öncesinde ortalama serum adiponektin düzeyi 150,1±66,1ng/mL iken, tedavisi sonrasında bu değer 84,29±9,1 ng/mL'ye azaldı (p<0,001).

Bu çalışmanın sonuçları, nutrisyonel rikets tanılı çocuklarda serum adiponektin düzeylerinde artma olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, nutrisyonel riketsde adiponektin düzeylerindeki artışın, osteoblastik aktivitedeki artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D eksikliğine bağlı rikets, osteoblastik aktivite, adiponektin

**ABSTRACT****The effect of vitamin D therapy on serum adiponectin levels in children aged between 2-24 months with vitamin D deficiency rickets**

Adiponectin and its receptors are known to be expressed in osteoblasts. Vitamin D deficiency rickets (VDDR) is a metabolic bone disease related to increase in osteoblastic activity.

The aim of this study is to investigate the effect of vitamin D therapy on serum adiponectin levels in children aged between 2-24 months with VDDR.

VDDR was diagnosed with clinical, biochemical, and radiological findings in children who were otherwise healthy. Patients were treated with 300.000 U D<sub>3</sub> (IM) and calcium lactate. The success of therapy was confirmed biochemically and radiologically four weeks (28±3 days) after therapy. Anthropometric parameters and serum biochemical markers including calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), intact parathormone (iPTH), 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], and Acrp30 levels were measured before and after therapy.

Body Mass Index (BMI) values of the patients by age and sex were within normal limits according to the Neyzi standarts. The study was completed with twenty-one patients. The median (range) chronological at referral was 7.3 (2-16) months. Weight and height but no BMI were significantly increased after four weeks of therapy (66±0.53 vs 68±0.05 cm, p<0.001; 7.65±1.66 vs 8.2±1.51 kg, p<0.001; 17.3±1,66 vs 17,5±1.45 kg/m<sup>2</sup>, p>0.05, respectively). While mean adiponectin levels was 150.1±66.1 ng/mL at the beginning, it reached 84.29±9.1 ng/mL at end of the therapy (p<0.001).

The findings of this study indicate that serum adiponectin level increases in children with VDDR. We concluded that the increase in adiponectin levels might result from increased osteoblastic activity in VDDR.

**Keywords:** Vitamin D deficiency rickets, osteoblastic activity, adiponectin

## KISALTMA VE SİMGELER DİZİNİ

<b>µg</b>	: Mikrogram
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	: 1,25 dihidroksivitamin D
<b>25(OH)D</b>	: 25 hidroksivitamin D
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>Acrp30</b>	: Adiponektin
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>BMI</b>	: Body Mass Index
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>dL</b>	: Desilitre
<b>ESPE</b>	: European Society of Paediatric Endocrinology
<b>HOMA-IR</b>	: Homeostasis model insulin resistance
<b>iPTH</b>	: İntakt Parathormon
<b>kD</b>	: KiloDalton
<b>L</b>	: Litre
<b>Max</b>	: Maximum
<b>mg</b>	: Miligram
<b>Min</b>	: Minimum
<b>mL</b>	: Mililitre
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>p değeri</b>	: Olasılık değeri
<b>P</b>	: Fosfor
<b>pg</b>	: Pikogram
<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>r</b>	: Spearman bağıntı katsayısı
<b>RANK</b>	: Receptor activator of NF-κB
<b>RANKL</b>	: Receptor activator of NF-κB ligand
<b>rpm</b>	: Revolution per minute
<b>RT</b>	: Rölatif Tartı
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Science
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>VDDR</b>	: Vitamin D deficiency rickets
<b>Vitamin D2</b>	: Ergokalsiferol
<b>Vitamin D3</b>	: Kolekalsiferol

**TABLolar DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Nutrisyonel Rikets Risk Faktörleri.....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Nutrisyonel Rikets ile İlgili Laboratuar Bulguları.....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Riketsli Hastalarda Farklı Sistemlere Ait Klinik Bulgular .....	9
<b>Tablo 2.4.</b> Laboratuar Bulgularına Göre Riketsin Evrelendirilmesi.....	10
<b>Tablo 4.1.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Ağırlık, Boy, BMI ve RT Değişimi.....	17
<b>Tablo 4.2.</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi.....	18



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2.1</b> Nutrisyonel Riketsde Radyolojik Bulgular.....	11
<b>Şekil 4.1</b> Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmaları ve Fizik Muayene Bulguları ...	16
<b>Şekil 4.2</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Ağırlık, Boy, BMI ve RT Değişimi.....	17
<b>Şekil 4.3</b> Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi.....	19
<b>Şekil 4.4</b> Tedavi Öncesi Adiponektin ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	20
<b>Şekil 4.5</b> Tedavi Öncesi D Vitamini ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	21
<b>Şekil 4.6</b> Tedavi Sonrası Adiponektin ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	22
<b>Şekil 4.7</b> Tedavi Sonrası D Vitamini ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.....	23
<b>Şekil 4.8</b> Tedavi Öncesi- Sonrası Farkların Korelasyonları (Adiponektin ve İlişkili Parametreler).....	24
<b>Şekil 4.9</b> Tedavi Öncesi- Sonrası Farkların Korelasyonları (D Vitamini ve İlişkili Parametreler).....	25
<b>Şekil 4.10</b> Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HOMA-IR değerleri.....	26

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vitamin D eksikliğine bağlı rikets (nutrisyonel rikets), gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerinin bazı etnik gruplarının çocuklarında riketsin görülme oranının artması konunun yeniden gündeme taşınmasına neden olmuştur.<sup>(1,2)</sup> Böylece, başta D vitamini eksikliği veya yetersizliğinin önlenmesi ve D vitamini profilaksi yöntemleri olmak üzere, D vitamini yetersizliğinin nedenleri, maternal D vitamini yetersizliğinin önemi, sublinik D vitamini yetersizliği, rikets patogenezi ve adölesanlarda D vitamini yetersizliği gibi birçok konu yeniden tartışılmaya başlandı. Bu süreç sonunda, “*European Society of Paediatric Endocrinology*” (ESPE) ve “*Centers for Disease Control and Prevention*” (CDC) konuyla ilgili ayrıntılı raporlar yayınlamaya başlamışlardır.<sup>(3,4)</sup>

Önceki yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda hastalığın sıklığının %1,67-19 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>(5,6)</sup> Nutrisyonel rikets konusunda ülkemizde zengin bir literatür vardır ve konu son olarak 2003 yılında güncel veriler ışığında geniş bir şekilde gözden geçirilmiştir.<sup>(7)</sup> Toplumun sağlık düzeyindeki gelişme ve sağlık personelinin D vitamini desteği konusundaki çabalarına rağmen, 0-3 yaş grubundaki çocuklarda hala %6 oranında rikets görülen bölgeler olduğu bilinmektedir.<sup>(8)</sup>

Kemik doku, yapılanma (*modelling*) ve yeniden yapılanma (*remodelling*) döngülerini içeren, yaşam boyu bu döngülerin devam ettiği dinamik bir dokudur. Büyüme döneminde yapılanma bu döngünün büyük bir kısmını oluşturur. Epifizyel füzyon henüz oluşmadan, özellikle yapılanma sırasında büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu sonucunda rikets gelişmektedir.

Primer olarak yağ dokusunda sentezlenip salgılanan ve 1999 yılında izole edilen antiobez, antiaterogenik, antiinflamatuvar, antidiabetik olduğu gösterilen adiponektin (Acrp30), plazmada bol miktarda bulunmaktadır.<sup>(9,10)</sup> Bu maddenin enerji homeostazının düzenlenmesinde ve insülin sensitivitesinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>(11,12)</sup> Diğer yandan, serum adiponektin seviyesi ve kemik mineral dansitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>(13,14)</sup> Yağ dokusu hücreleri olan adipositler ve kemik yapımında görev alan osteoblastlar ortak mezenkimal orjinli hücrelerden köken almaktadır. Bu iki farklı hücre kümesi, farklılaşma sürecinde birçok karakteristik gen ekspresyonunu paylaşmaktadır. Fenotipleri farklı olduğu halde, matür adiposit ve osteoblastlar birbiri ile çok yakından benzerliği olan birçok faktörü sentezler.<sup>(15,16)</sup> Adiponektinin primer olarak

yağ dokusunda sentezlenip salındığı bilinmekle birlikte, adiposit spesifik olmadığı ve osteoblastlardan da sentezlenip salındığı gösterilmiştir.<sup>(13,17)</sup>

Nutrisyonel riketsde, kemik mineral dansitesinin azaldığı ve kemik *“turnover”* ının arttığı bildirilmiştir. Bir başka ifade ile nutrisyonel riketsde kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastik aktivitedeki artışın yanında, kemik yapımından sorumlu olan osteoblastik aktivitenin de arttığı bildirilmiştir.<sup>(18)</sup> Bununla birlikte, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda nutrisyonel riketsli olgularda, osteoblastlardan da sentezlenebilen adiponektin düzeylerinin nasıl etkilendiğini bildiren bir araştırma mevcut değildir.

Bu çalışmada 2 – 24 ay arasında nutrisyonel rikets tanısı konulan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nutrisyonel Rikets

Yaşam boyunca vitamin D, kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) ihtiyacı olmasına rağmen, özellikle hızlı büyümenin gözlemlendiği infant ve ergenlik döneminde vitamin D ve dolayısıyla Ca ve P eksikliğinin, öncelikle büyüme plağı üzerine deformatif etkisi belirgin olmaktadır. İşte rikets; büyüme çağındaki bir çocukta epifizyel füzyon gerçekleşmeden önce D vitamini, Ca ve P eksikliğine bağlı olarak epifizyal plağın defektif mineralizasyonu ve deformasyonu ile kendini gösteren, birlikte kemik dokunun genel olarak mineral içeriğinin azaldığı bir metabolik kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>(19)</sup> Bugün için ülkemizde vitamin D eksikliğine bağlı rikets, en sık tanı konulan rikets formudur.

#### 2.1.1. Nutrisyonel Riketsin Tarihçesi

Çocuklarda görülen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efes’li *Soranus* (98–138) ve Bergama’lı *Galen* (130–200)’dir. Rönesans devrinde rikets, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde çok yaygındı. O yıllarda ressamlar tarafından yapılan hemen her resimde dört köşe kafa, göğüste ve bacakta şekil bozuklukları, sarkık karın, el bileklerinde genişleme, raşitik rozariler ve *Harrison* oluşu gibi rikets bulgularının olduğu bildirilmiştir.<sup>(20,21)</sup>

XVII. yüzyılda İngiltere’de rikets çok yaygındı. Hastalık evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin çocuklarında görülüyordu ve bu hastalığa “İngiliz Hastalığı” deniliyordu. *Daniel Whistler* 1648 yılındaki doktora tezinde riketsin açık bir şekilde tarifini yapmış ise de, rikets konusunda geniş kapsamlı bilgi içeren ilk kitap *Glisson*’un “*de Rachitides*” adlı kitabı olmuştur. *Francis Glisson* 1650 yılında Londra’da Latince olarak basılan bu kitabının başında, o zamana kadar bilinenlerden farklı olarak, riketsin ayrı bir hastalık olduğunu hemen hemen günümüzdeki klinik bulguları ile tarif etmiş ve rikets adının Yunanca’da bükülme, ekstremitelerde eğilme anlamına gelen “*Rhachitis*”den geldiğini belirtmiştir. Bugün İngilizce “*Rickets*” denilen hastalığa Almanca’da “*Rachitis*”, Fransızca’da “*Rachitisme*” adı verilmektedir.<sup>(20,21)</sup>

1800’lerin başlarına kadar, riketsin sadece yetersiz beslenmeye bağlı geliştiği zannediliyordu. 1822 yılında Polonya’lı bir doktor olan *Snadecki*, maddi durumu uygun olan anne ve babalara riketsi olan çocuklarını şehir dışına götürüp orada uzun süre açık havaya bırakmalarını önerdi. Böylece *Snadecki*, riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının (UV) etkinliğini ilk kez vurgulamış oldu. 1890’da ise *Palm* bu gözlemleri destekledi ve riketsin önlenmesinde sistemik güneş banyosu uygulamalarını başlattı. *Huldschinsky* ise 1919 yılında haftada 3 defa 1 saat olmak koşulu ile bir *quartz* lamba

kullanarak UV ışın uygulanması yaparak, UV ışının rikets tedavisindeki yerini ve önemini kanıta dayalı olarak gösterdi.<sup>(22,23)</sup>

1918'de *Mellanby* riketsin balık yağı kullanımı ile önlenebileceğini gösterdi. *Mc Collum* ise balık yağında riketsi önleyen ve tedavi eden bu maddenin vitamin D olduğunu kanıtladı. Daha sonra *Steenbock* ve *Black* çeşitli bitkilerin (mayanın) UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden vitamin D<sub>2</sub>'ye dönüşümünü sağlayarak, besinlerin anti-raşitik özellik kazandığını gösterdi. Daha sonra vitamin D'nin yapısı aydınlatıldı ve mayadan ucuz bir şekilde sentezlenen bitkisel vitamin D, standart olarak 250 cc süte 400 IU dozunda güçlendirmek amacıyla ilave edildi.

Endüstri devrimi sırasında şehirlerde hava kirliliğinin başlaması ile birlikte güneş görmeyen sık yerleştirilmiş evlerde yaşayan fakir aile çocuklarında riketsin daha sık görüldüğü, buna karşın beslenmesi hiç de iyi olmayan taşrada yaşayan çocuklarda bu hastalığa rastlanılmadığı bildirilmiştir. İngiltere'de 1915 yılında ilkokul öğrencilerinde %80, 1928'de anaokullarında %87, 1944'de 3-6 yaşındaki çocuklarda %79 oranında rikets tanısı konuluyordu.

Süte vitamin D ilavesinin başlatılması ile birlikte, endüstri devriminden sonra gittikçe artma gösteren nutrisyonel rikets sıklığında, 1920'li yıllardan sonra özellikle ABD'de belirgin oranda bir azalma sağlandı. Daha sonra bu vitamin D nin antiraşitik aktivitesinin deriden sentez edilen vitamin D'ye göre daha düşük olduğu gösterildi. Böylece vitamin D'nin bitkisel kaynaklı olanı vitamin D<sub>2</sub>, hayvansal kaynaklı olanı ise vitamin D<sub>3</sub> olarak adlandırılmaya başlandı.<sup>(20,23)</sup>

İkinci defa 1960-1980 yılları arasında nutrisyonel rikets tanısı konulan vaka sayısında belirgin olarak artma saptandı. Bu dönemdeki rikets tanısı konulan vakalar daha çok deri rengi koyu olan, dinsel veya kültürel nedenlerle örtülü giyimi tercih eden veya vegeteryan anne bebeklerinden oluşuyordu. Bu çocuklar daha çok 40. paralelin kuzeyinde, hava kirliliğinin belirgin olduğu ülkelerde yaşayan ve sadece anne sütü ile beslenen bebekler idi. Bu dönemdeki nutrisyonel rikets epidemisi ise oral vitamin D<sub>3</sub> uygulaması ile kontrol altına alınabilmiştir.

1990'lı yıllardan günümüze kadar gelen sürede ise üçüncü defa nutrisyonel rikets tanısında belirgin bir artma saptandı. Bu dönemde, ABD'de Afro-Amerikanlar'ın ve Hispanikler'in sadece anne sütü ile beslenen bebekleri en başta gelen risk grubunu oluşturuyordu. Ayrıca ev içinde yaşam, maternal vitamin D eksikliği, vitamin D intoksikasyonundan korkma, deri kanseri olma korkusu ile güneş ışığından korunma, vitamin D ile güçlendirilmiş besinlerin alınamaması bu dönemdeki rikets tanısındaki artmadan sorumlu tutulan risk faktörleri arasında sayılmaktadır.<sup>(23)</sup>

### 2.1.2. Prevalans

Ülkemizdeki nutrisyonel rikets sıklığının, önceki yıllarda yapılan çalışmalarda %1,6-19 arasında olduğu bildirilmiştir.<sup>(7)</sup> Özkan ve arkadaşları tarafından Erzurum bölgesinde yapılan bir çalışmada 0-3 yaş grubunda nutrisyonel rikets sıklığı yaklaşık %6 olarak bulunmuştur.<sup>(8)</sup> Bununla birlikte nutrisyonel rikets en sık 4 ay - 3 yaş arasında görülmesine rağmen, maternal D vitamini eksikliği olanlarda bu klinik tabloya daha erken aylarda rastlanılabilmektedir.

2005 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından vitamin D eksikliğini önleme programı başlatılmıştır. Buna göre beslenme tarzı ne olursa olsun her çocuğa günde 400 IU olmak üzere, bedava D vitamini desteği verilmesi sağlandı. 2007 yılında Erzurum bölgesinde, yine Özkan ve arkadaşlarının Sağlık Bakanlığı ile ortak olarak, yaklaşık 50.000 kişide yürüttüğü bir çalışmada 0-3 yaş grubunda vitamin D eksikliğine bağlı rikets sıklığı %1'in altında olduğu saptanmıştır.<sup>(24)</sup>

### 2.1.3. Etiyoloji

Günümüzde gelişmiş ülkelerden bildirilen rikets vakalarının çoğu dini veya sosyo-kültürel nedenlerle örtülü giyimi tercih eden, yaşamlarının büyük bölümünü hava kirliliği olan kentlerde ve ev içinde geçiren, kış aylarında yüksek enlemlerde yaşayan (>40° kuzey enlem) ve dolayısı ile güneş ışığından yeterince faydalanamayan ve sonuçta vitamin D depoları yetersiz siyahi veya koyu renkli annelerin, sadece anne sütü ile beslenen bebeklerinde rapor edilmektedir (Tablo 2.1). Fetal ve postnatal dönemde D vitamini kaynakları; plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yolu ile derideki sentezdir. Yaşamın ilk 2 ayında bebeklerin vitamin D düzeyleri annelerinki ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı belirleyici olmaktadır. Yukarıda belirtilen nedenlerle annelerde D vitamini depolarının yetersiz olmasının yanı sıra, D vitamini desteği yapılmadan sadece anne sütü ile beslenme, nutrisyonel rikets için en büyük riski oluşturmaktadır.<sup>(3,22,25-27)</sup> ABD'de, siyah kadınların %42,4'ünde beyaz kadınların ise %4,2'sinde vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur.<sup>(27)</sup> Bu durum erken infansi döneminde nutrisyonel rikets riskini arttırmaktadır.

**Tablo 2.1.** Nutrisyonel Rikets Risk Faktörleri.

<p><b>1. D Vitamini Sentezi ile İlgili Bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Deride pigmentasyon artışı</li> <li>b. Hava kirliliği</li> <li>c. Kapalı giyim tarzı</li> <li>d. Güneş ışığından koruyucu kremlerin kullanılması (&gt;8 koruma faktörü)</li> <li>e. Coğrafik ve mevsimsel faktörler</li> <li>f. Cilt kanseri korkusu ile güneşten korunma</li> </ul> <p><b>2. D Vitamini Alımı ile İlgili Bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Maternal D vitamini eksikliği</li> <li>b. Sadece anne sütü ile beslenme</li> <li>c. Uygunsuz diyet (makrobitik diyet, vegan diyet)</li> </ul> <p><b>3. D Vitamini Metabolizması ile İlgili Bozukluklar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Genetik varyasyon</li> <li>b. Diyetle yetersiz Ca alımı</li> <li>c. İntestinal Ca absorpsiyon bozukluğu</li> </ul>
--

Andıran ve arkadaşları, yenidoğan döneminde nutrisyonel rikets için en önemli ilk 4 risk faktörünü maternal serum D vitamini düzeyinin 25 nmol/L'nin altında olması, örtülü giyim, eğitimsiz anne olma ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü şeklinde sıralamışlardır.<sup>(28)</sup> Orhan F. tarafından Erzurum bölgesinde yapılan bir çalışmada ise nutrisyonel rikets riskini; annenin tam kapalı olması 17,5 kat, öyküsünde terleme şikayetinin olması 9,3 kat, yaz mevsiminde başvurmanın 6,4 kat artırdığı saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bebeğin annesinin kısmi kapalı olması 4,5 kat, ek hastalığının olması 2,8 kat, öyküsünde havale geçirmiş olması 2,2 kat, kış mevsiminde başvurması ise 2,1 kat nutrisyonel rikets için risk oluşturduğu bildirilmiştir.<sup>(29)</sup>

#### **2.1.4. Nutrisyonel Riketsin Fizyopatolojisi**

Kemik doku normalde, yaşam boyunca sürekli olarak dinamik bir döngü halindedir. Bu döngü yapılanma (*modelling*) ve yeniden yapılanma (*remodelling*) adı verilen iki süreçten oluşur. Büyüme döneminde bu döngünün büyük bir kısmını yapılanmaya bağlı kemik formasyonu oluşturur. Epifizyel füzyon henüz oluşmadan, kemik dokunun özellikle yapılanması sırasında büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu sonucunda rikets gelişmektedir.

Gelişmekte olan fetusta encondral kemikleşme oluşurken, ilk olarak mezenkimal hücrelerin agregasyonu ile kemik dokunun gelişme sürecini başlatan pre-kondrositler farklılaşır. Daha sonra kondroblastlar, kondrositler ve kartilaj matriks oluşur. Kıkırdak dokunun kemikleşme sürecinde, kondrositler epifizyel büyüme plağı içinde iyi

belirlenmiş tabakalar halinde birbirini takip eden morfolojik hücre zonlarına farklılaşırlar. Bunlar kondrositlerin dinlenme zonu, proliferatif zon, hipertrofik zon ve kemikleşme zonu olarak adlandırılır. Hipertrofik kondrositler apoptoza gitmeden önce primer kemikleşme merkezini oluşturmak üzere çevre matriksin kalsifikasyonuna uğrarlar.<sup>(19,30)</sup> Daha sonra bu kalsifiye dokunun vaskülarizasyonu ile osteoklastlar ve osteoblastlar bu bölgeye ulaşır. Böylece kemik dokunun yapılanması gerçekleşerek sekonder kemikleşme merkezleri oluşur ve büyüme plağındaki kıkırdak dokunun kemikleşmesi yolu ile epifizler kapanıncaya kadar uzunlamasına sağlıklı kemik büyümesi gerçekleşmiş olur. Riketsde, hipertrofik kondrositlerin apoptoza gitmemesi büyüme plağındaki hipertrofik kondrositlerin oluşturduğu kıkırdak dokunun düzensiz ve deformatif ekspansiyonu ile sonuçlanır. Fosfor düzenleyici mekanizmaların yetersiz oluşu ile hipertrofik kondrositlerin apoptozisinin gerçekleşmemesi arasında bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>(19,30)</sup>

D vitamini eksikliğine bağlı gelişen riketsde 25-hidroksi-vitamin D [25(OH)D] değerinin belirli bir sınırın altında olması esastır. Diğer yandan serum 25(OH)D düzeyi ile parathormon (PTH) düzeyi yakından ilişkilidir. Sağlıklı insanlardaki normal serum 25(OH)D düzeyinin 10-55 ng/mL arasında değiştiği bildirilmektedir. Güncel bilgilere göre serum PTH düzeyinde plato değer oluşturan 25(OH)D konsantrasyonu normal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Buna göre optimal vitamin D düzeyi ortalama 30 (25-32) ng/mL olarak bildirilmektedir. Vitamin D düzeyinin normal aralığının alt sınırı olarak 8 ng/mL'den 20 ng/mL'ye kadar farklı rakamlar ifade edilse de, vitamin D eksikliği tanımı için erişkinlerde 20 ng/mL, çocuklarda da 11 ng/mL ortak görüş olarak kabul görmektedir.<sup>(22,31)</sup> (Tablo 2.2).

**Tablo 2.2.** Nutrisyonel Rikets ile İlgili Laboratuvar Bulguları.

	25(OH)D (ng/mL)	Ca	HPO <sub>4</sub>	ALP	PTH	Klinik
<b>Vitamin D Eksikliği</b>	<11	↓, N	↓	↑	↑	Rikets, Osteomalasi
<b>Vitamin D Yetersizliği</b>	11-32	N	N	↑, N	N, ↑	Düşük KMD*
<b>Normal Vitamin D</b>	>32	N	N	N	N	N

N: Normal, ↑: Artmış, ↓: Azalmış, KMD\*: Kemik mineral dansitesi

D vitamini eksikliğinde bağırsaklardan kalsiyum emilimi azalmakta ve sonuçta serum kalsiyum düzeyi düşmektedir. Bu durum bir yandan aktif vitamin D'nin kompensatuar artışına yol açarken, diğer yandan PTH'nin salınımına neden olmaktadır. Sonuçta kemikten kalsiyum ve fosfor serbestleşir ve serum kalsiyum düzeyi



normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Esas olarak kalsiyum eksikliği durumunda D vitamini osteoblastlardan “*receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand*” (RANKL) ekspresyonunu artırarak, preosteoklastlar üzerindeki “*receptor activator of NF- $\kappa$ B*” (RANK) reseptörüne bağlanmakta ve preosteoklastlardan matür osteoklastların oluşumu gerçekleşmektedir. Böylece kalsiyum eksikliğinde vitamin D etkisi altında matür osteoklastların salgıladığı hidroklorik asit ve kollagenazlar vasıtasıyla kemikten Ca çözülerek dolaşıma geçmekte ve serum kalsiyumu normal değerlerde tutulmaya çalışılmaktadır. PTH da aktif vitamin D etkisinde olduğu gibi, hipokalsemi durumunda kemik dokuda RANKL/RANK reseptörü üzerinden normokalsemiyi sağlama çabasına katkıda bulunur. Yine bu sırada aktif vitamin D'nin etkisi ile bağırsaklardan Ca ve P emilimi artarken fosforun idrarla atılımı sağlanır. Serum Ca ve P dengesi bu şekilde normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. D vitamini yetersizliği devam ettikçe aktif D vitamini düzeyindeki kompensatuar artış da zamanla yetersiz kalır ve sonuçta düşük düzeylere iner. Buna bağlı olarak da bağırsaktan kalsiyum emilimi azalır. Hem vitamin D düzeyindeki azalmaya, hem de kalsiyum düzeyindeki azalmaya bağlı olarak serum PTH düzeyi belirgin olarak yükselir. Sonuçta klasik son dönem riketsli olgularda görülen, D vitamini düzeyindeki azalmanın başlattığı serum Ca ve P değerlerindeki azalma ile serum PTH ve alkalen fosfataz (ALP) değerlerindeki artma şeklindeki nihai biyokimyasal tablo ortaya çıkar.<sup>(22,32-34)</sup>

### 2.1.5. Nutrisyonel Riketsde Tanı

Rikets tanısında öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgulardan faydalanılır.

**Medikal Öykü:** Öyküde anne ve bebeğin beslenme şekli, giyim tarzı, bebeğin vitamin D replasmanı alıp almadığı, güneş ışığından yeterli ölçüde yararlanıp yararlanmadığı, gün içinde güneş ışığından yararlandığı saatler, yaşanılan coğrafi bölge, oturulan mekan, güneş ışığından koruyucu kremlerin kullanılması (> 8 koruma faktörü), uzun dönem ilaç (antikonvülzan, glukokortikoid) kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. Ayrıca kalıtsal rikets formlarının ayırıcı tanısı için ailede boy kısalığı, alopesi, dişlerde deformite, ortopedik anomaliler, akraba evliliği sorgulanmalıdır.

**Fizik Muayene:** Nutrisyonel riketsli hastaların sağlık kuruluşlarına en sık başvuru nedenleri, ayakları üzerinde dik duramama, bacaklarda eğrilik, güçsüzlük, gevşeklik, yürümede ve diş çıkarmada gecikme, solunum sistemi yakınmaları, terleme, havale geçirme gibi şikayetlerdir.<sup>(8,35)</sup> Tablo 2.3'de riketsli hastalarda saptanan farklı sistemlere ait klinik bulgular gösterilmiştir. Bu bulgular arasında el bileklerinde genişleme ve raşitik çıkıntılar rikets tanısı için en özgül ve en duyarlı kombinasyonu olduğu belirtilmektedir.<sup>(36)</sup> Orhan F. tarafından yapılan çalışmada 0-6 ay yaş grubunda

en sık saptanan 4 fizik muayene bulgusu; raşitik rozary (%62,1), kraniotabes (%49), oksipital alopesi (%31,4) ve el bilek mesafesinde genişlik (%27,1) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada fizik muayenenin 0-6 aylık grupta kesin rikets tanısı için pozitif prediktif değeri %60,9, negatif prediktif değeri ise %74,6 olarak saptanmıştır. Bu nedenle özellikle erken bebeklik döneminde sadece fizik muayene bulgularına göre rikets tanısı koymak yanıltıcı olabilmektedir.<sup>(29)</sup>

**Tablo 2.3.** Riketsli Hastalarda Farklı Sistemlere Ait Klinik Bulgular. <sup>(1,36-38)</sup>

<p><b>1. Kas-İskelet Sistemi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. El bileği ve diz ekleminde genişleme</li> <li>b. Göğüste raşitik çıkıntılar</li> <li>c. Kraniotabes (&gt; 2-3 ay)</li> <li>d. Frontal bossing</li> <li>e. Fontanel kapanmasında gecikme</li> <li>f. Kaput kuadratum</li> <li>g. Harrison oluşu</li> <li>h. Lomber lordozda veya torakal kifozda artma</li> <li>i. Pelvis deformitesi ve ördekvari yürüme</li> <li>j. "O" ve "X" bacak deformiteleri</li> <li>k. Hipotoni</li> <li>l. Proksimal miyopati</li> <li>m. Boy kısalığı ve büyüme geriliği</li> <li>n. Yaş ağaç kırıkları</li> </ul> <p><b>2. Sinir Sistemi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Huzursuzluk</li> <li>b. Konvülziyon</li> <li>c. Tetani</li> <li>d. Mental değişiklikler</li> <li>e. Bazal ganglia kalsifikasyonu</li> </ul> <p><b>3. Kardiyovasküler Sistem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Hipotansiyon</li> <li>b. Kalp yetmezliği</li> <li>c. Kardiyomiyopati</li> <li>d. Uzamış QT</li> </ul> <p><b>4. Dişler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Diş çürükleri</li> <li>b. Mine defektleri</li> <li>c. Dişlerin dökülmesinde ve kalıcı dişlerin çıkmasında gecikme</li> </ul> <p><b>5. Diğer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Papil ödemi</li> <li>b. Lentiküler katarakt</li> <li>c. Eklem kontraktürü</li> <li>d. Hepatosplenomegali</li> </ul>
---

**Biyokimyasal Bulgular:** Nutrisyonel riketsde vitamin D yetersizliğinin, eksikliğin ve klinik ile radyolojik bulguların oluşması için bireyden bireye değişen belirli bir sürenin geçmesi gerekir. Subklinik riketsden aşikar riketse kadar geçen bu sürede hipo-normo-hipokalsemi, PTH yüksekliği, normo-hipofosfatem, ALP yüksekliği, yüksek-normal-düşük 1,25 dihidroksivitamin D ( $1,25(OH)_2D$ ) düzeyleri saptanabilir (Evre I-III rikets). Vitamin D eksikliğine bağlı riketsli vakaların %60'ında hipokalsemi varken ALP tüm olgularda yüksektir. Özellikle, evre III nutrisyonel riketsli vakalarda Ca, P düzeyleri düşük, PTH ve ALP düzeyleri yüksektir.<sup>(22,31)</sup> Laboratuvar bulgularına göre riketsin 3 evresi Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Laboratuvar Bulgularına Göre Riketsin Evrelendirilmesi.

Riketsin Evreleri	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH) <sub>2</sub> D
Evre I	↓	N,↓	↑	↑	↓	↓,N,↑
Evre II	N,↓	↓	↑	↑	↓	N,↑
Evre III	↓↓	↓	↑↑	↑↑	↓	N,↑

N: Normal, ↑: Artmış, ↓: Azalmış

**Radyolojik Bulgular:** İnfantlarda en erken distal ulna bölgesinde, daha büyük çocuklarda diz bölgesindeki kemiklerin alt ve üst metafizlerinde radyolojik bulgular belirgindir.<sup>(39)</sup> Başlangıçta kalsifiye olmamış kırıkdağın epifiz ve metafiz arasında birikmesine bağlı olarak radyolusent bir hat görülür. Klasik vakalarda metafizde genişleme, metafizyel sınırda düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopeni durumu tipik radyolojik bulgulardır (Şekil 2.1). Diğer yandan erken bebeklik dönemi ve adolesan döneminde radyolojik bulgular silik olabilmektedir.

Son zamanlarda hastalığın şiddetinin radyolojik olarak değerlendirilmesinde *Thacher* tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır.<sup>(40)</sup> Bununla birlikte, erken infant döneminde radyolojik bulguların silik olabilmesinden dolayı bu dönemde "*Thacher*" skorlamasının kullanılması pratik bir yaklaşım olmayabilir. Yine riketsli vakalarda genel bir osteopeni sonucunda kortekste incelmeye bağlı uzun kemiklerde eğilmeler, kırıklar, kosto-kondral bileşkelerde genişlemeler (raşitik rozary) radyolojik olarak görüntülenebilir (Şekil 2.1). Tedavi sonrasında ilk 3-4 hafta içerisinde iyileşmekte olan riketsin radyolojik belirtisi olarak, metafizyel uçlarda provizyonel kalsifikasyon hattı saptanabilir.<sup>(39)</sup>



**Şekil 2.1.** Nutrisyonel Riketsde Radyolojik Bulgular.

### 2.1.6. Nutrisyonel Riketsde Tedavi

Tedavide temel amaç; klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların düzeltilmesi ve vitamin D depolarının yerine konulmasıdır. Bu amaca yönelik olarak tedavide aktif olmayan D vitamini (kolekalsiferol veya ergokalsiferol) kullanılmaktadır. Tedavide genel olarak iki yöntem tercih edilmektedir.<sup>(3,7,19,22,30,39,41-43)</sup>

İlki 3-6 ay süre ile 2.000-4.000 IU/gün dozunda D vitamininin oral verilmesidir. Bu tedavide Ca ve P 6-10 günde, PTH ise 1-2 ay içinde düzelmektedir. Hastalığın şiddetine göre serum ALP düzeylerinin normalleşmesi ve riketse ait radyolojik bulguların düzelmesi 3-6 aylık bir süreyi kapsar.<sup>(22,40)</sup> Ancak, bu yöntemin özellikle düşük sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde, uyum sorunlarından dolayı etkin bir tedavi sağlayamayabileceği belirtilmektedir.

İkinci yöntem ise “stoss” tedavidir. 150.000-600.000 IU D vitamininin tek ya da bölünmüş dozlarda oral veya parenteral verilmesine dayanmaktadır.<sup>(2,4,37)</sup> 600.000 IU D vitamini uygulamasının bazı infantil olgularda hiperkalsemiye neden olduğu bildirilmiştir.<sup>(42)</sup> Birçok çalışmada ise 150.000-300.000 IU D vitamini uygulamasının etkin ve güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmektedir.<sup>(42-44)</sup> “Stoss” tedavisi ile klinik cevap süratli olmakta, biyokimyasal düzelme birkaç günde, radyolojik düzelme 10-15 günde sağlanmaktadır.

Farklı görüşler olmakla birlikte, bu iki yöntemle de eş zamanlı olarak 1-2 hafta süreyle 50-100 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda elementer kalsiyum verilmektedir.<sup>(45)</sup>

## 2.2. Adiponektin

Primer olarak yağ dokusunda sentezlenip salgılanan ve 1999 yılında izole edilen antiobez, antiaterogenik, antiinflamatuvar, antidiabetik olduğu gösterilen adiponektin, plazmada bol miktarda bulunmaktadır.<sup>(9,10)</sup> Yaklaşık 30 kDa ağırlığında, 244 aminoasitlik bir polipeptit yapıda olan adiponektin geni kromozom 3q27'dedir.<sup>(46)</sup> Çocuklarda adiponektinin normal düzeyi henüz bilinmemektedir. Adiponektinin enerji homeostazının düzenlenmesinde ve insülin sensitivitesinde rol oynadığı yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>(11,12)</sup> İnsülinin adiponektin üretimini artırdığı, glukokortikoidlerin ise adiponektin üretimini baskıladığı bilinmektedir.<sup>(47)</sup>

Diğer yandan, serum adiponektin seviyesi ve kemik mineral dansitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu önceki çalışmalarda bildirilmektedir.<sup>(13,14)</sup> Yağ dokusu hücreleri olan adipositler ve kemik yapımında görev alan osteoblastlar aynı mezankimal orjinli hücrelerdir. Bu iki hücre kümesi farklılaşma sürecinde birçok karakteristik gen ekspresyonunu paylaşırlar. Fenotipleri farklı olduğu halde matür adiposit ve osteoblastlar birbiri ile yakından benzerliği olan birçok faktörü sentezlerler.<sup>(15,16)</sup> Adiponektinin primer olarak yağ dokusunda sentezlenip salındığı bilinmekle birlikte, adiposit spesifik olmadığı ve osteoblastlardan da sentezlenip salındığı gösterilmiştir.<sup>(17)</sup>

### 2.2.1. Nutrisyonel Rikets ile Adiponektin İlişkisi

Nutrisyonel riketsde kemik mineral dansitesinin azaldığı ve kemik "turnover"ının arttığı bilinmektedir. Bir başka ifade ile nutrisyonel riketsde kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastik aktivitenin artmasının yanı sıra, kemik yapımından sorumlu olan osteoblastik aktivitenin de arttığı bildirilmiştir.<sup>(18)</sup> Bununla birlikte, şimdiye kadar yapılan çalışmalarda nutrisyonel riketsli olgularda osteoblastlardan da sentezlenebilen adiponektin düzeylerinin nasıl etkilendiğini bildiren bir araştırma halen mevcut değildir. Diğer yandan, ratlarda yapılan bir çalışmada Adiponektin'in osteoklastik aktiviteyi baskıladığı, osteoblastik aktiviteyi ise artırdığı gösterilmiştir.<sup>(48)</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Mart 2007-Şubat 2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, yaşları 2-24 ay arasında değişen, Neyzi standartlarına<sup>(49)</sup> bakılarak yaş ve cinse göre boyu ve vücut ağırlığı 3-97. persantil arasında olan; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları ile "Nutrisyonel Rikets" tanısı konulan 21 hasta dahil edildi.

Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.03.2007 tarih ve 3 sayılı toplantısında 22 karar numarası ile alınan onay doğrultusunda yürütüldü. Çalışmaya alınan hastaların aileleri çalışma konusunda bilgilendirildi ve Ek-1'deki bilgilendirme formu imzalatılarak onayları alındı.

Kronik sistemik bir hastalığı bulunan, lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu saptanan, malnutrisyonu olan, veya bilgilendirilmiş onam formunu onaylamayan ya da çalışmaya devam etmek istemeyen vakalar çalışma kapsamına alınmadı.

Tüm vakaların tam fizik muayeneleri, vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıldı. Vücut ağırlığı ölçümü, hastalar tamamen çıplak olarak "Seca 727" marka, 10 gr'lık hassas elektronik bebek terazisi kullanılarak yapıldı.

Boy ölçümü için, standartlara uygunluğu kontrol edilmiş olan 1 mm'lik hassas "harpender" stadiometre kullanıldı. Ölçümler, bebekler sert bir zemin üzerinde yatar pozisyonda iken iki kişi tarafından yapıldı. Buna göre, vücut ağırlığı ve boyu Neyzi standartlarına<sup>(49)</sup> göre 3-97. persantil aralığında bulunan ve fizik muayenelerinde sistemik hastalık, lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu olmayan vakalar çalışma kapsamına alındı.

Nutrisyonel rikets tanısı, öykü ve fizik muayene bulgularına göre rikets düşünülen vakalarda yapılan laboratuvar tetkikleri ile doğrulandı.<sup>(50)</sup> Buna göre;

Klinik olarak kraniotabes, raşitik rozary, el bileklerinde genişleme, frontal bossing, bacaklarda eğrilik, patolojik kırıklar, hipokalsemik tetani, hipokalsemik konvülsiyon, *harrison* oluşu gibi riketse ait fizik muayene bulgularından iki veya daha fazlasını bulunduran vakalar ile; radyolojik olarak jeneralize osteopeni, radius veya ulna distalinde oluşan fırçalaşma ve çanaklaşma, kostrokondal eklemlerde genişleme olup olmaması gibi riketse ait radyolojik bulgulardan iki veya daha fazlasını bulunduran vakalarda serum Ca, P, ALP, intakt Paratiroid Hormon (iPTH), ve 25(OH)D değerlerini içeren biyokimyasal laboratuvar tetkikleri yapıldı. 25(OH)D değeri 11ng/dL'den düşük olan vakalar "Nutrisyonel Rikets" olarak kabul edildi.<sup>(22)</sup>

Nutrisyonel rikets tanısı konulan vakalardan glukoz, insülin, c-peptit, kortizol ve adiponektin için kan ayrıldıktan sonra, bu hastaların hepsine 300.000 IU tek doz D vitamini (D vit 3 ampul®) intramusküler olarak uygulandı. 50 mg/kg/g elementer kalsiyum içeren “kalsiyum laktat” preparatı hazırlatılarak günde dört dozda olmak üzere on gün süreyle oral olarak beraberinde verildi.

Tüm vakalar yaklaşık bir ay sonra kontrole çağrıldı. Vakaların tekrar tam fizik muayeneleri, vücut ağırlığı ve boy ölçümleri yapıldı. Kontroldeki vital bulguları normal olan, sistemik hastalık, lokal veya sistemik enfeksiyon bulgusu olmayan hastaların serum total Ca, P, ALP, iPTH ve 25(OH)D düzeyleri tekrar ölçüldü ve sol el bilek ön-arka grafileri çekildi. Vakalar, riketsin tedavisi bakımından değerlendirildi. Serum ALP ve iPTH düzeylerinde azalma olan, Ca, 25(OH)D düzeyleri normal aralığa yükselen ve el bilek grafilerinde radius ve ulna distalinde kalsiyum çökme bandı saptanan vakalar tedavi edilmiş olarak değerlendirildi.

Tedavi öncesinde ve sonrasında tüm hastalardan sabah açlıkta venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Oda ısısında 10 dakika bekletildi. Tamamen pıhtılaştıktan sonra 4500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. 2 cc’lik serum örneği glukoz, insülin, c-peptit, kortizol ve adiponektin ölçümü için plastik tüplere konuldu. Bütün serum örnekleri analiz edilinceye kadar -80 °C’de donduruldu. Analiz öncesinde, tüm örnekler bir gece -20 °C’de bekletildikten sonra +4 °C’ye konularak çözülmeleri sağlandı.

Çözünen serum örneklerinde adiponektin değerleri ticari kit kullanılarak (*AviBion Human Adiponectin (Acrp30) ELISA Kit, Orgenium Laboratories, Helsinki, Finland*) “*KC junior ELISA plate okuyucu*” yardımıyla ölçüldü ve sonuçlar standart grafik yöntemiyle hesaplandı. Serum total kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, glukoz düzeyleri kalorimetrik yöntemle “*Olympus AU-2700*” otoanalizöründe (*Olympus Co., Tokyo, Japan*), PTH düzeyi “*IMMULITE 2000 Intact PTH, DPC*” kiti kullanılarak “*chemiluminescence enzym immunassay*” yöntemi ile “*IMMULITE 2000 (DPC Co., USA)*” otoanalizöründe ölçüldü. Serum insülin, c-peptit, kortizol düzeyleri “*chemiluminescence enzym immunassay*” yöntemi ile “*IMMULITE 2000 (DPC Co., USA)*” otoanalizöründe ölçüldü. D vitamini ise “*25OH-VIT.D3-RIA-CT, BIOSOURCE*” kiti kullanılarak “*radioimmunassay*” yöntemi ile “*gamma*” sayıcıda (*DPC Gamma-C12, Germany*) ölçüldü.

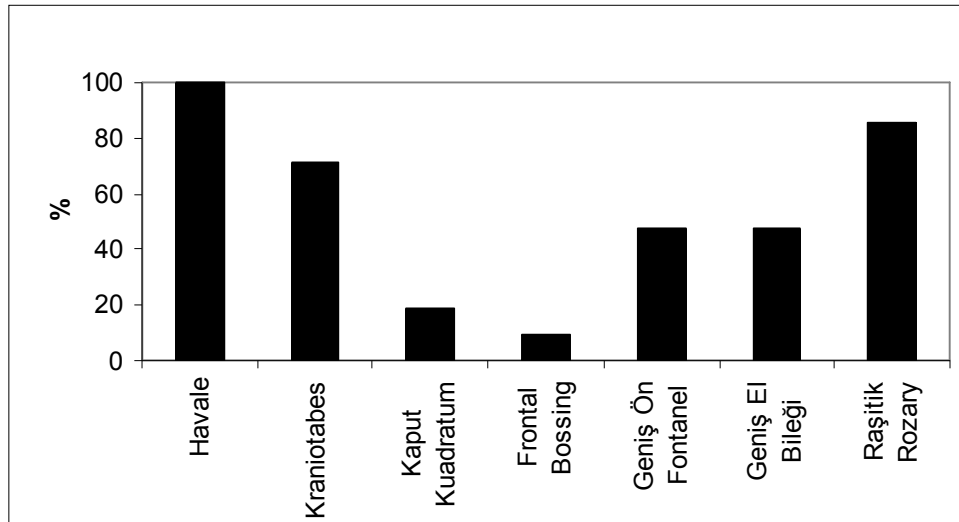
Verilerin istatistiksel analizi için “*Statistical Package for the Social Science*” (SPSS) 11.0 istatistik paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken öncelikle tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, median, standart sapma, minimum

değer, maksimum değer) kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uyup uymadığına bakıldı. Tüm parametreler normal dağılıma uymuyordu. Bu nedenle çalışma verilerine non-parametrik testler uygulandı. Sonuçlar arasında fark olup olmadığı “*Wilcoxon*” testi ve parametreler arası ilişki “*Spearman*” korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.  $p < 0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 2-16 ( $7,3\pm 3,8$ ) ay arasında değişen, nutrisyonel rikets tanılı 21 vaka alındı. Vakaların 5'i (%23,8) kız, 16'sı (%76,2) erkek idi. Hastalar başvuru anındaki fizik muayene bulgularına göre değerlendirildiğinde; tüm vakalarda (%100, n=21) havale geçirme ortak yakınma idi. Ayrıca vakaların % 85,7'sinde raşitik rozary (n=18), %71,4'ünde kraniotabes (n=15), % 47,6'sında el bilek mesafesinde genişleme (n=10), % 47,6'sında geniş ön fontanel (n=10), %19'unda kaput kuadratum (n=4), ve % 9,5'inde de frontal bossing vardı (n=2). Şekil 4.2'de vakaların başvurudaki yakınmaları ve fizik muayene bulguları gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Hastaların Başvuru Anındaki Yakınmaları ve Fizik Muayene Bulguları.

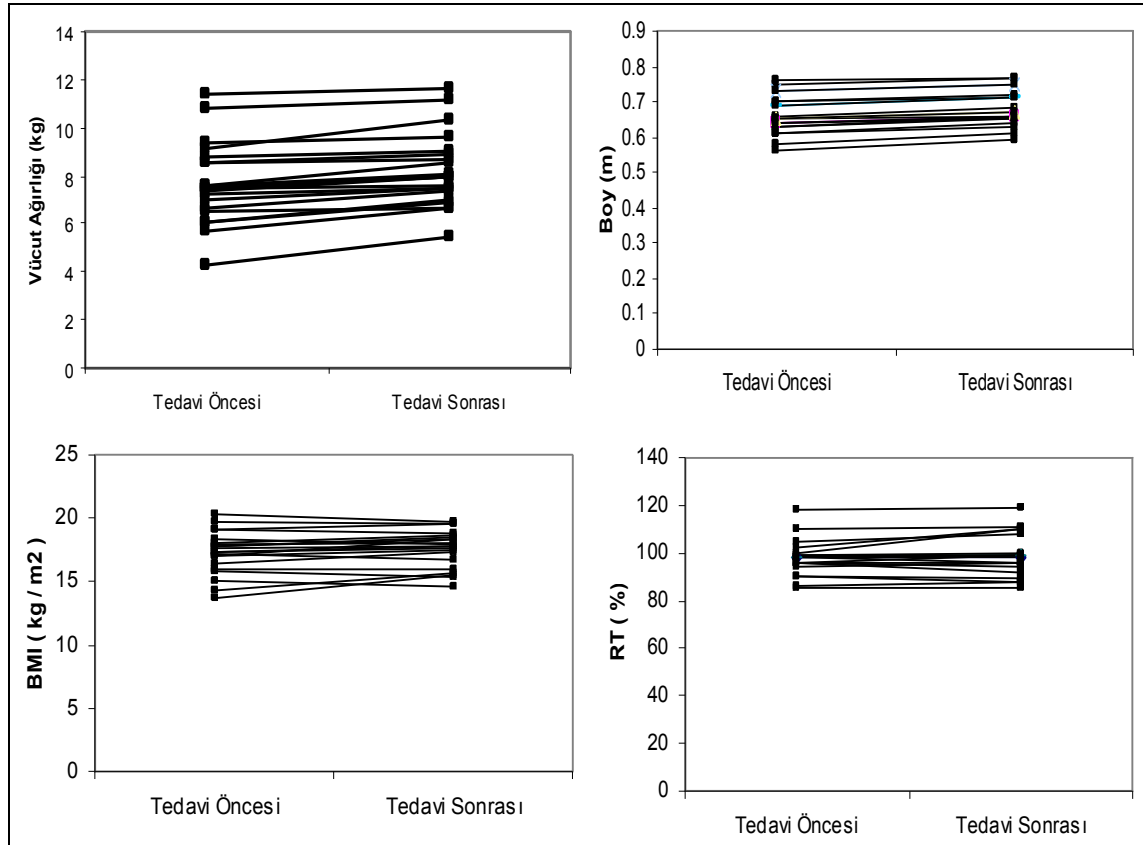
Tüm vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası antropometrik ölçümleri, Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk Toplumunu için oluşturulan yaş ve cinse göre hazırlanmış persantil çizelgesine göre normal sınırlar içerisindeydi.<sup>(49)</sup> Vakaların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlıkları  $7,6\pm 1,6$  (4,3-11,4) kg, ortalama boy uzunlukları ise  $66\pm 5$  (56-76) cm idi. Tedavi öncesi ortalama BMI değerleri  $17,3\pm 1,6$   $\text{kg/m}^2$ , ortalama Rölatif Tartıları (RT) %  $97\pm 7,3$  (%90-110) idi. Vakalar vitamin D tedavisi uygulandıktan 1 ay ( $28\pm 3$  gün) sonra kontrole çağrıldı. Kontrolde, tedavi edilmiş olan nutrisyonel riketsli vakaların ortalama vücut ağırlıkları  $8,2\pm 1,5$  (5,4-11,6) kg, ortalama boy uzunlukları  $68\pm 5$  (59-77) cm, ortalama BMI değerleri  $17,5\pm 1,4$   $\text{kg/m}^2$ , ortalama RT değerleri % $98\pm 8,6$  (%85-119) idi. Tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ( $p=0,000$ ). Ancak, tedavi öncesinde ve sonrasında hesaplanan BMI değerleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,118$ ). Aynı şekilde, hesaplanan RT değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,232$ ).

Tablo 4.1'de vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası vücut ağırlığı, boy uzunluğu, RT ve BMI değerlerinin ortalamaları, ortanca değerleri, standart sapmaları, minimum ve maksimum değerleri ile istatistiksel anlamlılığı ifade eden "p" değerleri verilmiştir. Vakaların yaş ve cinse bakılarak saptanan BMI değerleri, Neyzi standartlarına<sup>(51)</sup> göre 15-85. persantil aralığında idi. Şekil 4.2'de ise vakaların tedavi öncesi ve sonrası ağırlık, boy, BMI ve RT değişimleri grafik halinde verilmiştir.

**Tablo 4.1:** Tedavi Öncesi ve Sonrası Ağırlık, Boy, BMI ve RT Değişimi.

Değişken	Tedavi Öncesi (n= 21)					Tedavi Sonrası (n= 21)					p
	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max	
Ağırlık (kg)	7,65	7,5	1,66	4,3	11,4	8,2	8	1,51	5,4	11,6	0,000
Boy (m)	0,66	0,65	0,53	0,56	0,76	0,68	0,67	0,05	0,59	0,77	0,000
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,3	17,35	1,66	13,7	20,2	17,57	17,82	1,45	14,67	19,73	0,118
RT (%)	97	98	7,3	85	118	98	98	8,6	85	119	0,232



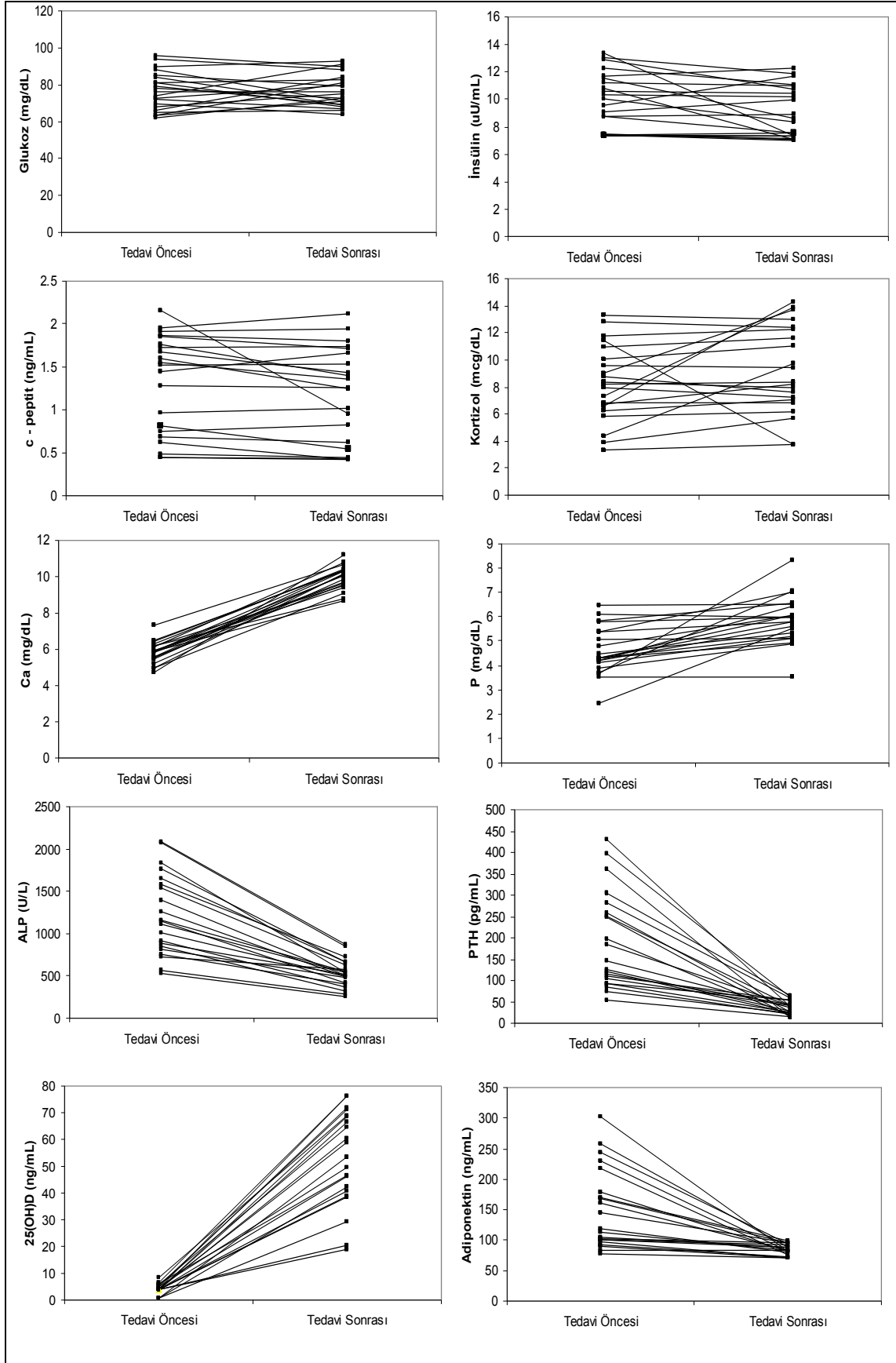
**Şekil 4.2:** Tedavi Öncesi ve Sonrası Ağırlık, Boy, BMI ve RT Değişimi.

Vakaların tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında serum Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D, glukoz, insülin, c-peptit, kortizol ve adiponektin değerleri ölçüldü. Buna göre Tablo 4.2'de gösterildiği üzere, tedavi öncesi değerler ile tedavi sonrasındaki değerlerin istatistik olarak karşılaştırılmasında; 25(OH)D değerlerinde anlamlı derecede artma ( $p=0,000$ ), Ca değerlerinde anlamlı derecede artma ( $p=0,000$ ), P değerlerinde anlamlı derecede artma ( $p=0,000$ ), adiponektin değerlerinde anlamlı derecede azalma ( $p=0,000$ ), ALP değerlerinde anlamlı derecede azalma ( $p=0,000$ ), PTH değerlerinde anlamlı derecede azalma ( $p=0,000$ ) ve insülin değerlerinde anlamlı derecede azalma saptandı ( $p=0,028$ ). Kortizol ve c-peptit için tedavi öncesi değerler ile tedavi sonrasındaki değerler istatistik olarak karşılaştırıldığında ise; kortizol değerlerinde artma saptanırken ( $p=0,106$ ), c-peptit değerlerinde azalma saptandı ( $p=0,053$ ).

**Tablo 4.2:** Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi.

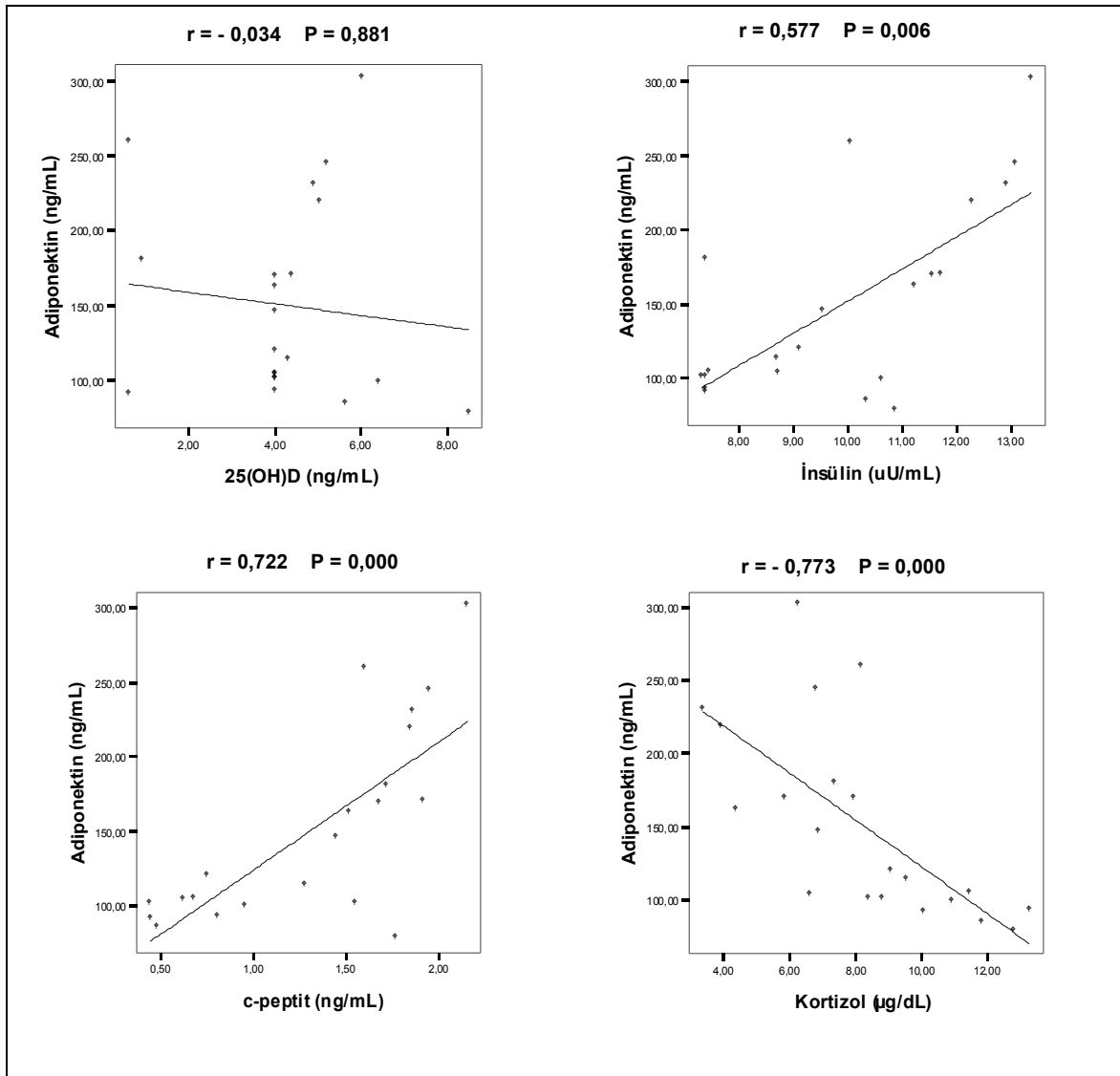
Değişken	Tedavi Öncesi (n= 21)					Tedavi Sonrası (n= 21)					p
	Mean	Median	SD	Min	Max	Mean	Median	SD	Min	Max	
Acrp30 (ng/mL)	150,1	118,6	66,14	77	301,6	84,29	83,1	9,06	70	99,2	0,000
25(OH)D (ng/mL)	4,21	4	1,84	0,6	8,5	52,73	53,5	17,63	18,9	76,1	0,000
PTH (pg/mL)	192,4	145,5	113,4	53,83	431,5	35,19	34,7	16,37	12,48	63,87	0,000
Ca (mg/dL)	5,82	5,87	0,59	4,7	7,32	9,95	10,1	0,64	8,64	11,2	0,000
P (mg/dL)	4,58	4,3	0,97	2,45	6,45	5,84	5,8	0,98	3,55	8,31	0,000
ALP (U/L)	1221	1141	475,7	531	2082	533	519	164,8	263,5	876	0,000
Glukoz (mg/dL)	76,57	76	10,36	62	96	76,7	75	8,83	64	93	0,866
İnsülin (uU/mL)	9,92	10,06	2,09	7,32	13,38	9,07	8,63	1,86	6,98	12,26	0,028
c-peptit (ng/mL)	1,3	1,52	0,57	0,44	2,16	1,18	1,26	0,55	0,42	2,12	0,053
Kortizol (µg/dL)	8,26	8,17	2,8	3,35	13,29	9,23	8,36	3,26	3,74	14,3	0,106

Şekil 4.3'de ise, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında ölçülen serum Ca, P, ALP, PTH, 25(OH)D, glukoz, insülin, c-peptit, kortizol ve adiponektin değerlerinin değişimi grafik halinde verilmiştir.



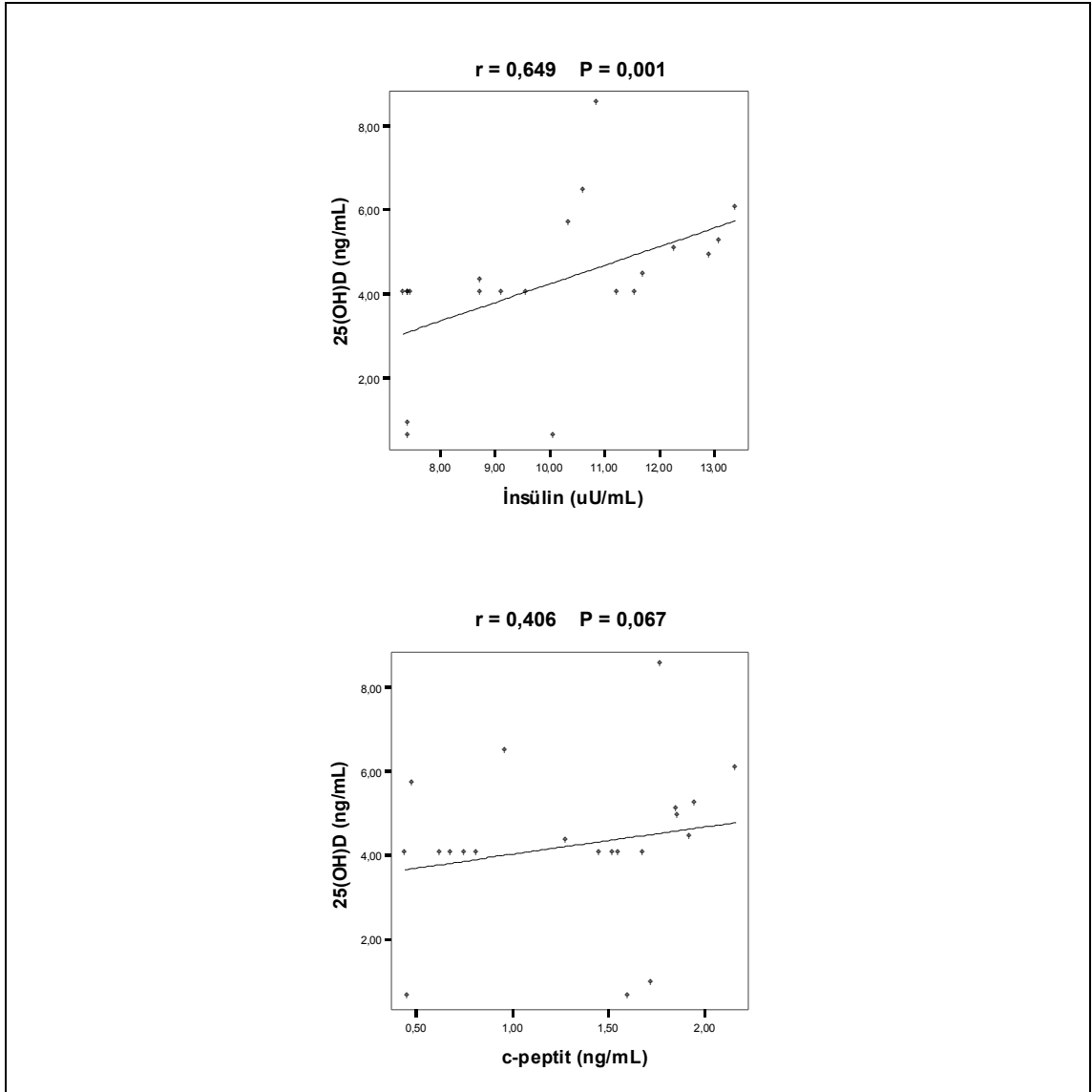
**Şekil 4.3:** Tedavi Öncesi ve Sonrası Biyokimyasal Parametrelerin Değişimi.

Şekil 4.4'de gösterildiği üzere tedavi öncesinde bakılan değerlerde; serum adiponektin değerleri ile 25(OH)D değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu ( $r=-0,034$ ,  $p=0,881$ ). Serum adiponektin değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,577$ ,  $p=0,006$ ). Serum adiponektin değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,722$ ,  $p=0,000$ ). Serum adiponektin değerleri ile kortizol değerleri arasında ise negatif bir korelasyon bulundu ( $r=-0,773$ ,  $p=0,000$ ).



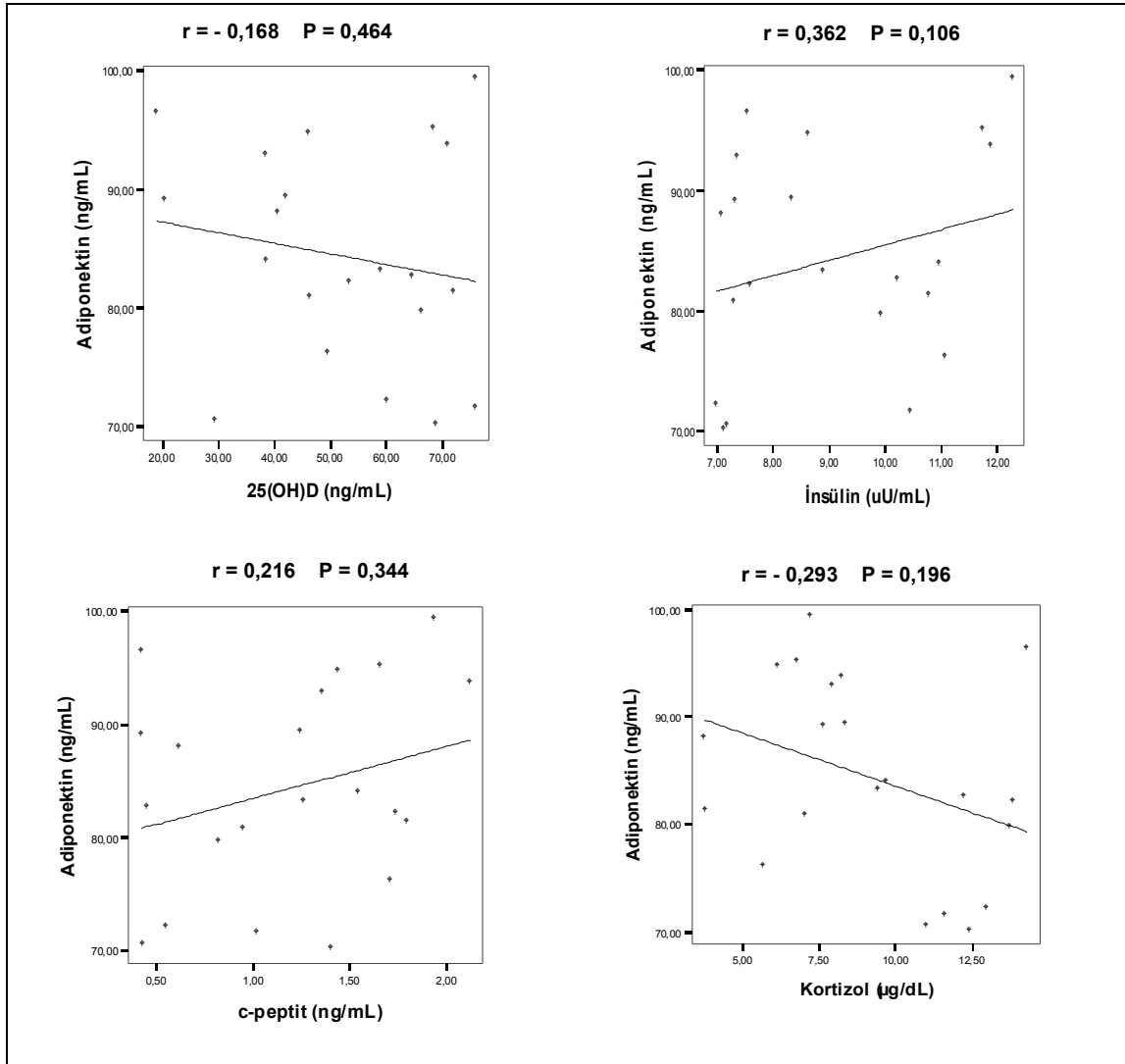
Şekil 4.4: Tedavi Öncesi Adiponektin ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.

Şekil 4.5'te gösterildiği üzere, tedavi öncesinde bakılan 25(OH)D değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,649$ ,  $p=0,001$ ). Tedavi öncesinde bakılan 25(OH)D değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,406$ ,  $p=0,067$ ).



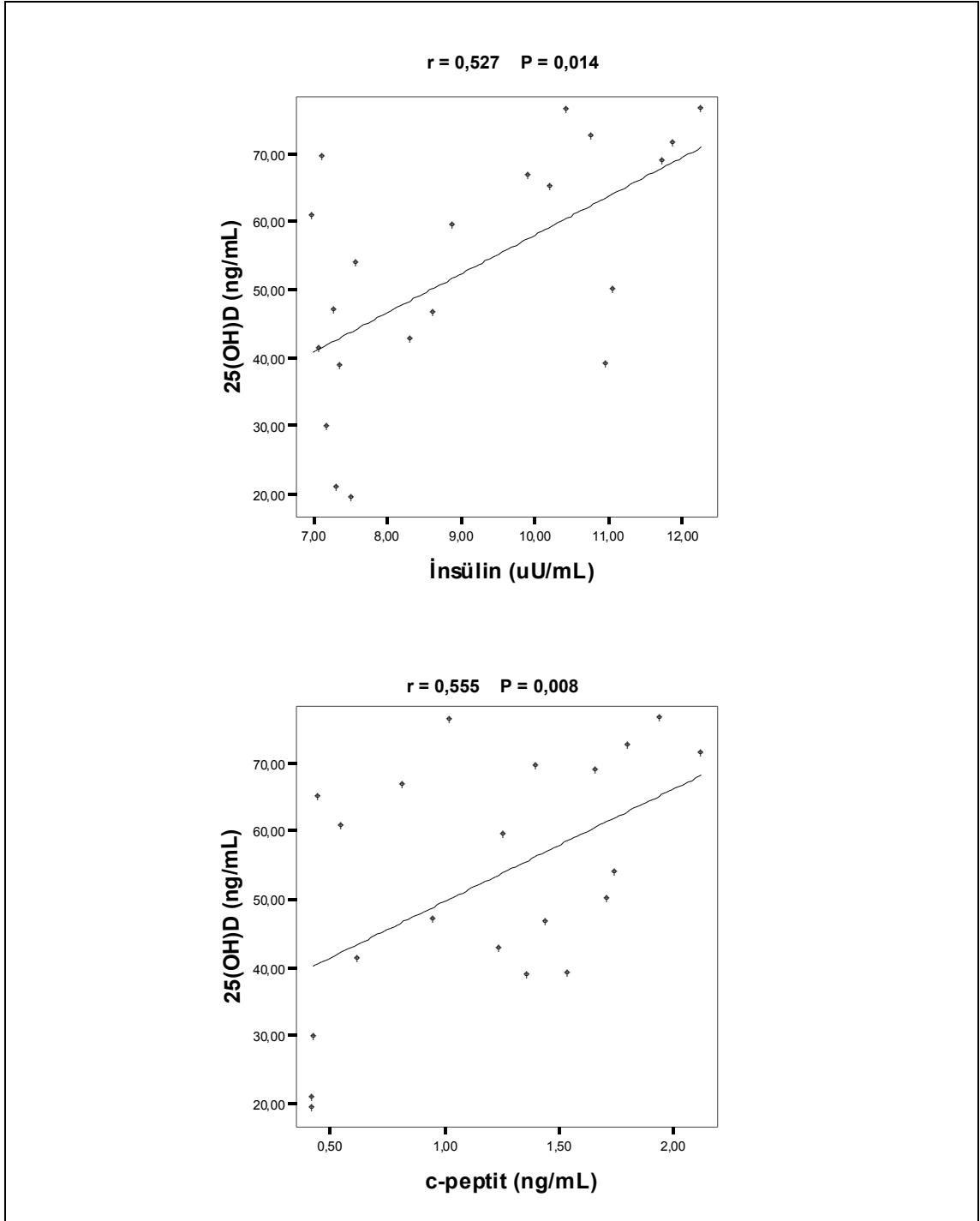
Şekil 4.5: Tedavi Öncesi D Vitamini ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.

Şekil 4.6'da gösterildiği üzere tedavi sonrasında bakılan değerlerde; serum adiponektin değerleri ile 25(OH)D değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu ( $r=-0,168$ ,  $p=0,464$ ). Serum adiponektin değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,362$ ,  $p=0,106$ ). Serum adiponektin değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,216$ ,  $p=0,344$ ). Serum adiponektin değerleri ile kortizol değerleri arasında ise negatif bir korelasyon bulundu ( $r=-0,293$ ,  $p=0,196$ ).



Şekil 4.6: Tedavi Sonrası Adiponektin ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.

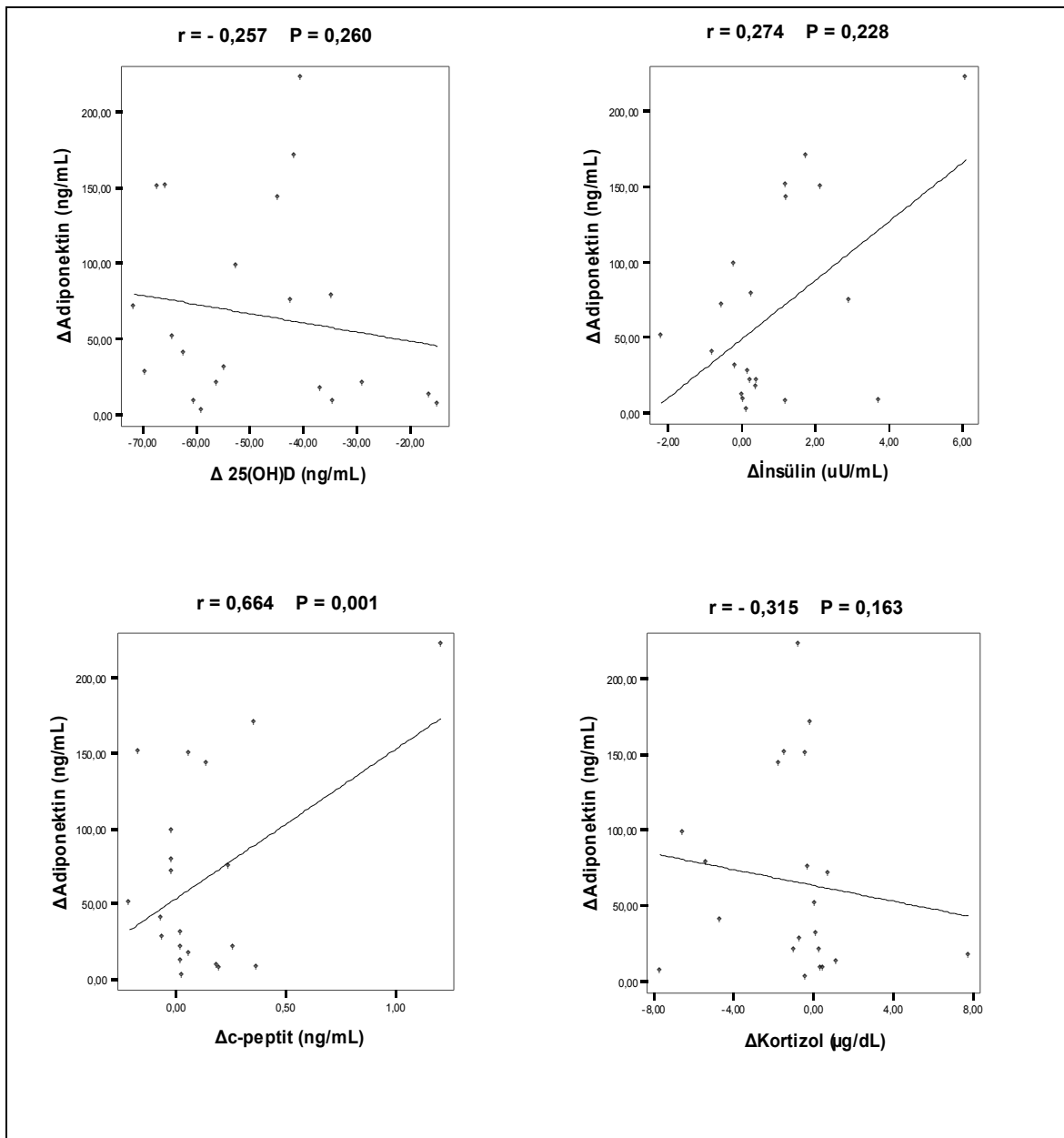
Şekil 4.7'de gösterildiği üzere, tedavi sonrasında bakılan 25(OH)D değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,527$ ,  $p=0,014$ ). Tedavi sonrasında bakılan 25(OH)D değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,555$ ,  $p=0,008$ ).



Şekil 4.7: Tedavi Sonrası D Vitamini ile İlişkili Parametreler Arasındaki Korelasyonlar.

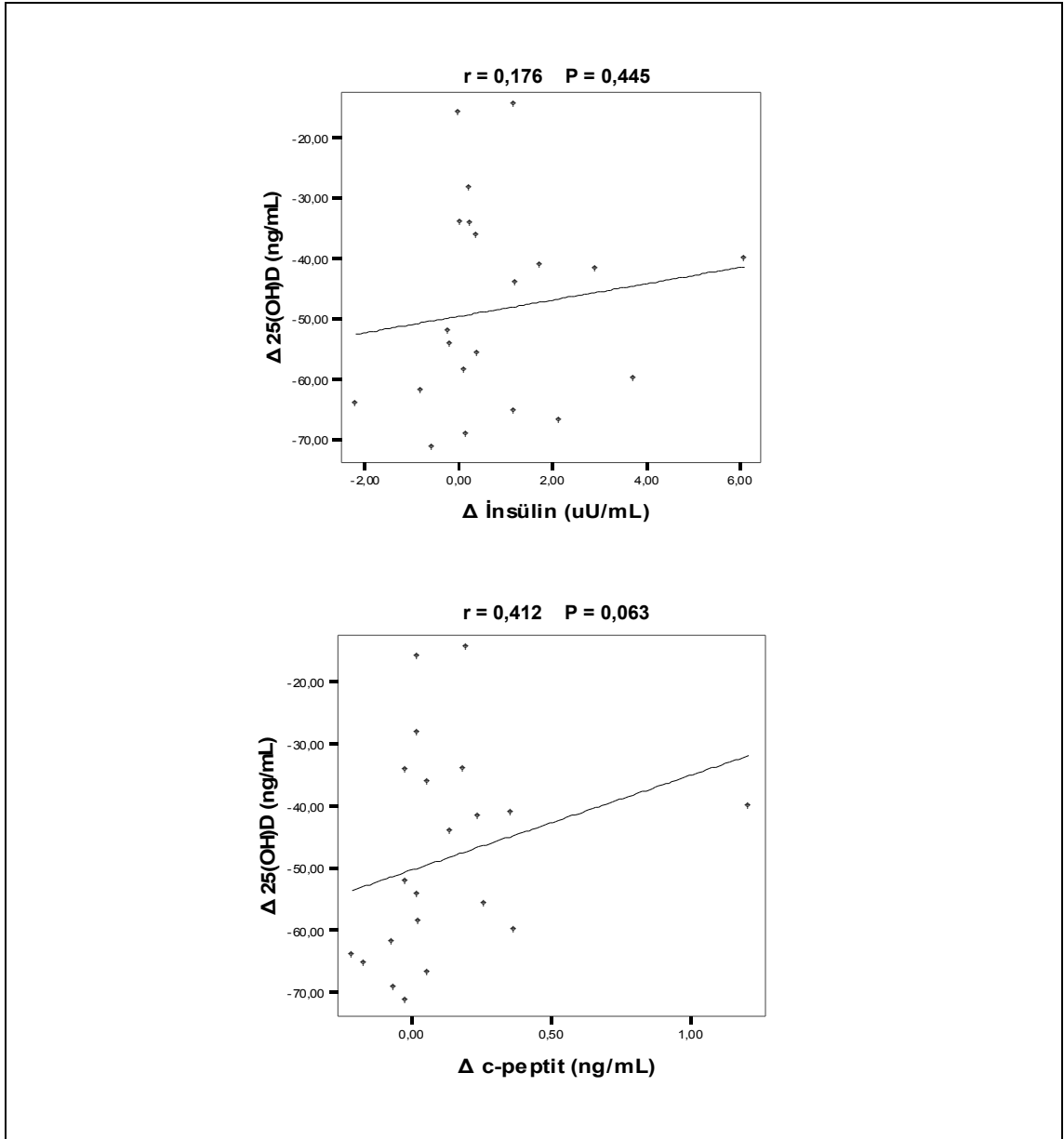


Şekil 4.8'de gösterildiği üzere, tedavi öncesi ile tedavi sonrasındaki değerlerin farkları alındığında, adiponektin farkı ile 25(OH)D farkı arasında negatif bir korelasyon bulundu ( $r=-0,257$ ,  $p=0,260$ ). Adiponektin farkı ile insülin farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,274$ ,  $p=0,228$ ). Adiponektin farkı ile c-peptit farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,664$ ,  $p=0,001$ ). Adiponektin farkı ile kortizol farkı arasında negatif bir korelasyon bulundu ( $r= -0,315$ ,  $p=0,163$ ).



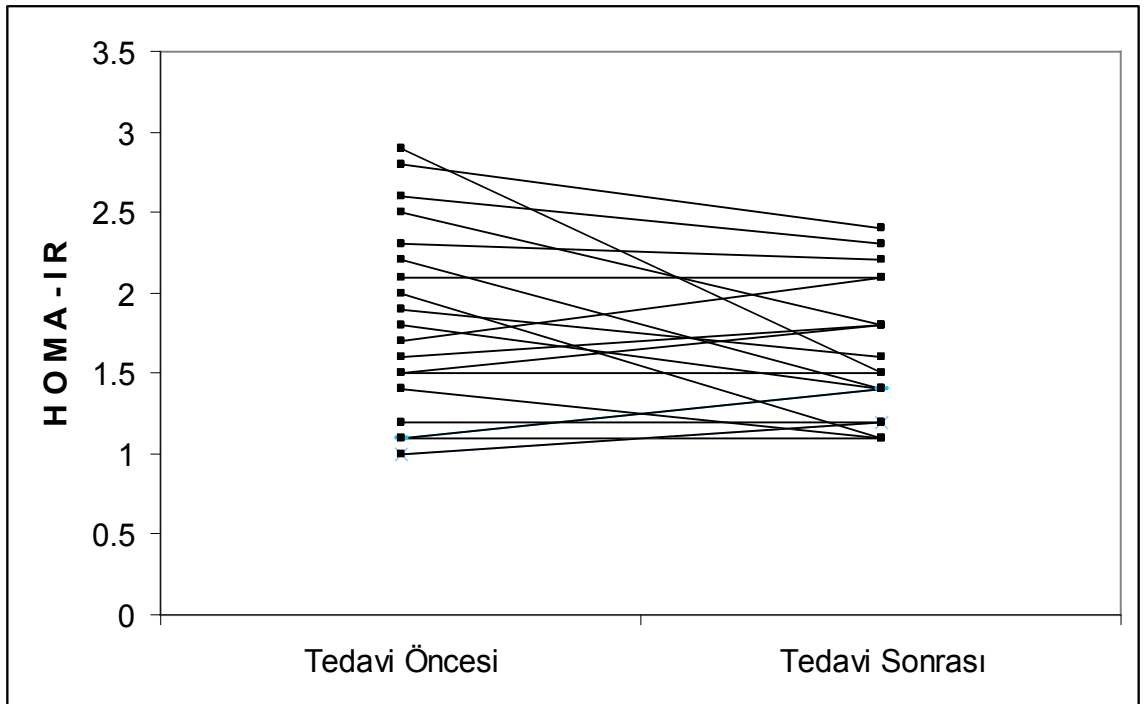
Şekil 4.8: Tedavi Öncesi- Sonrası Farkların Korelasyonları (Adiponektin ve İlişkili Parametreler).

Şekil 4.9'da gösterildiği üzere, tedavi öncesi ile tedavi sonrasındaki değerlerin farkları alındığında, 25(OH)D farkı ile insülin farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,176$ ,  $p=0,445$ ). 25(OH)D farkı ile c-peptit farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu ( $r=0,412$ ,  $p=0,063$ ).



Şekil 4.9: Tedavi Öncesi- Sonrası Farkların Korelasyonları (D Vitamini ve İlişkili Parametreler).

Vakalarda insülin direncini gösteren “*homeostasis model insulin resistance*” (HOMA-IR) değerleri tedavi öncesi için ve tedavi sonrası için ayrı ayrı hesaplandı.<sup>52</sup> Buna göre, bütün vakaların HOMA-IR değerleri 3’ün altında idi. Böylece, vakalarda insülin direncinin olmadığı gösterildi. Şekil 4.10’da vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA-IR değerleri gösterilmiştir.



Şekil 4.10: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası HOMA-IR değerleri.

## 5. TARTIŞMA

Kemik doku yaşam boyu, yapılanma (*modelling*) ve yeniden yapılanmayı (*remodelling*) içeren sürekli dinamik bir döngü halindedir. Büyüme döneminde bu döngünün büyük bir kısmını yapılanma oluşturur. Epifizyel füzyon henüz oluşmadan, kemik dokunun özellikle yapılanması esnasında büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu sonucunda “Rikets” gelişmektedir. Riketsde, kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastik aktiviteyle birlikte, kemik yapımından sorumlu olan osteoblastik aktivite de artmaktadır.<sup>(18)</sup>

Diğer yandan, 1990’lı yıllarda keşfedilen adiponektinin antiobez, antiaterogenik, antiinflamuar ve antidiyabetik özellikler taşıdığı bilinmektedir.<sup>(9,10)</sup> *Berner HS* ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, primer olarak yağ dokusundan sentezlenip salındığı bilinen adiponektinin osteoblastlardan da sentezlenip salındığını göstermişlerdir.<sup>(17)</sup> Bununla birlikte, ratlarda yapılan bir çalışmada adiponektinin osteoklastik aktiviteyi baskıladığı, osteoblastik aktiviteyi ise artırdığı gösterilmiş ve osteopeni tedavisinde bir seçenek olabileceği bildirilmiştir.<sup>(48)</sup> Ancak, osteopeninin yanı sıra hem osteoklastik aktivitenin hem de osteoblastik aktivitenin arttığı bilinen<sup>(18)</sup> nutrisyonel riketsde adiponektinin nasıl etkilendiğini ortaya koyan bir çalışma henüz mevcut değildir.

Bu çalışmada temel olarak, nutrisyonel rikets tanısı konulan vakalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında serum vitamin D düzeyleri ile adiponektin düzeylerinin nasıl etkilendiğini araştırılmayı amaçladık. Bununla birlikte, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında serum adiponektin ile insülin, c-peptit, ve kortizol arasındaki ilişkiyi de irdeledik. Ayrıca, tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında serum 25(OH)D düzeyleri ile insülin ve c-peptit ilişkisini araştırdık. Son olarak, tüm parametrelerin tedavi öncesi sonuçları ile tedavi sonrası sonuçları arasındaki farkların birbirleri ile olan korelasyonlarını araştırdık.

Nutrisyonel rikets hızlı büyüme sürecinin yaşandığı, sıklıkla hayatın ilk 2-24 ayları arasında tanı konulan ve daha çok erkek çocuklarda rastlanılan, metabolik bir kemik hastalığıdır.<sup>(53,54)</sup> Çalışmamıza katılan vakaların %76,2’si erkek ve ortalama yaşları 7,3±3,8 (2-16) ay idi.

Yapılan çalışmalarda; nutrisyonel riketsli vakaların daha çok, solunum yoluna ait yakınmalarla veya havale geçirme şikayeti ile bir hekime başvurdukları bildirilmektedir.<sup>(29)</sup> Çalışmamıza katılan vakaların başvuru yakınması olarak %100’ünde havale geçirme öyküsü mevcut iken, solunum sistemine ait problemi olan vaka yoktu.

Genel olarak, adiponektinin yağ dokusu kaynaklı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, bu çalışmada yağ dokusunun adiponektin üzerine olan etkisinin mümkün olduğunca minimize edilmesi amaçlandı. Bu nedenle vücut yağ dokusu ile korelasyonu önceki çalışmalarda saptanmış olan BMI değerleri<sup>(52)</sup>, başlangıçta ve tedavi sonrasında olmak üzere her vaka için hesaplandı. Vakaların yaş ve cinse göre BMI persantil değerleri Neyzi ve arkadaşları tarafından<sup>(51)</sup> saptanan değerlerle karşılaştırıldı. Buna göre BMI değerleri 15-85. persantil aralığında olan vakalar çalışmaya alındı. Diğer yandan, tedavi öncesindeki ortalama BMI değerleri ile ( $17,3\pm 1,66 \text{ kg/m}^2$ ) tedavi sonrasındaki ortalama BMI değerleri ( $17,57\pm 1,45 \text{ kg/m}^2$ ) karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,118$ ). Aynı şekilde, RT değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,232$ ).

Vakaların yaklaşık 1 aylık ( $28\pm 3$  gün) takip süresince vücut yağ oranlarının önemli ölçüde değişmediği ve tedavi öncesi ile tedavi sonrası bakılan serum adiponektin değerlerindeki farkın yağ dokusundan bağımsız olarak, başka bir nedene bağlı olabileceği düşünüldü. Böylece, osteoblastlardan köken alan adiponektinin nutrisyonel riketsde vitamin D tedavisine bağlı olarak nasıl değiştiğinin irdelenmesi amaçlanmış oldu.

Vakalara ait tüm parametrelerin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerlerinin, istatistik olarak karşılaştırılmaları Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Buna göre; tedavi sonrası serum 25(OH)D, Ca, P düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artma, ALP ve PTH değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ( $p=0,000$ ). Serum Ca, P, 25(OH)D düzeylerinin normal sınırlara yükselmesi (25(OH)D:  $52,73\pm 17,63 \text{ ng/mL}$ ) sol el bileği ön-arka grafilerinde provizyonel kalsifikasyon hattının oluşması, riketsin iyileşme kriterleri olarak kabul edildi. Bununla birlikte, osteoblastik aktivitenin bir göstergesi olan serum ALP düzeylerinin normal sınırlara gelmesi için 2-3 aylık bir süre geçmesi gerektiği bilinmektedir. Tedavi öncesi ortalama serum ALP düzeyi  $1221\pm 475,7 \text{ U/L}$  iken, tedavi sonrasında bu değer  $533\pm 164,8 \text{ U/L}$ 'ye azaldığı görülmektedir. Serum PTH düzeyinde de riketsin tedavisinde beklenildiği üzere belirgin bir azalma saptanmıştır.

Vakaların tedavi öncesindeki serum 25(OH)D düzeyi  $4,21\pm 1,84 \text{ ng/mL}$  iken, adiponektin düzeyi  $150,1\pm 66,14 \text{ ng/mL}$  olarak saptandı. Tedavi öncesinde serum adiponektin ve 25(OH)D arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $r=-0,034$ ,  $p=0,881$ ). Bu durum nutrisyonel riketsde, adiponektin düzeyinde artma olduğunun bir göstergesidir. Rikets vakalarında, artan osteoblastik aktivitenin bir göstergesi olan

artmış ALP düzeyleri ile beraber adiponektin düzeylerinin de yüksek olması ve vitamin D tedavisi ile azalma göstermesi, “Rikets-Osteoblast-Adiponektin” arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Vakaların tedavi sonrasındaki serum 25(OH)D düzeyi  $52,73 \pm 17,63$  ng/mL iken, adiponektin düzeyi  $84,29 \pm 9,06$  ng/mL olarak saptandı. Tedavi sonrasında serum adiponektin ve 25(OH)D arasında da negatif bir korelasyon saptandı ( $r=-0,168$ ,  $p=0,464$ ). Bu durum nutrisyonel rikets tedavi edildikten sonra, adiponektin düzeyinde azalma olduğunun bir göstergesidir. Bununla birlikte tedavi ile osteoblastik aktivitenin bir göstergesi olan serum ALP düzeylerinde düşme olması, adiponektin düzeyindeki bu azalmanın da kemik yıkımının azalması, dolayısıyla yapımının yani osteoblastik aktivitenin azalmasına bağlı olduğunu göstermektedir.

Şekil 4.8’de gösterildiği üzere, serum adiponektin ve 25(OH)D’nin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerlerin farklarında korelasyon bakıldığında da bu sonuçlar desteklenmektedir.

İnsülin duyarlılığı ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu önceki çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>(47,55)</sup> Bir başka ifade ile insülin direnci ile adiponektin arasında negatif bir korelasyon olduğu bilinmektedir.<sup>(52)</sup> Bu nedenle çalışmaya alınan tüm vakalarda nutrisyonel rikets tedavisi öncesinde ve sonrasında HOMA-IR indeksi bakılarak insülin direncinin olmadığı gösterildi (Tablo 4.3).

Vakaların tedavi öncesindeki serum insülin düzeyi  $9,92 \pm 2,09$  uU/mL, tedavi sonrasındaki serum insülin düzeyi ise,  $9,07 \pm 1,86$  uU/mL olarak saptandı. Tedavi öncesinde serum adiponektin ve insülin arasında pozitif bir korelasyon bulunurken ( $r=0,577$ ,  $p=0,006$ ), tedavi sonrasında da tedavi öncesine benzer şekilde bu ikisi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0,362$ ,  $p=0,106$ ). Şekil 4.8’de gösterildiği üzere, serum adiponektin ve insülinin tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerlerinin farklarında korelasyon bakıldığında da bu sonuçlar desteklenmektedir. Diğer yandan, bir proinsülin olan c-peptit değerleri ile adiponektin değerleri arasında yapılan korelasyonlarda, beklendiği üzere insülin ile adiponektin arasında yapılan korelasyonlara benzer sonuçlar elde edildi.

Vitamin D eksikliği ile insülin direnci arasında negatif bir korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.<sup>(56)</sup> HOMA-IR değerleri hesaplanarak insülin direncinin olmadığı gösterilen bu çalışmadaki vakalarda; tedavi öncesinde serum 25(OH)D ve insülin arasında pozitif bir korelasyon bulunurken ( $r=0,649$ ,  $p=0,001$ ), tedavi sonrasında da tedavi öncesine benzer şekilde bu ikisi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ( $r=0,527$ ,  $p=0,014$ ). Şekil 4.9’da gösterildiği üzere, serum 25(OH)D ve insülinin tedavi

öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerlerinin farklarında korelasyon bakıldığında da bu sonuçlar desteklenmektedir. Benzer şekilde, tedavi öncesi, tedavi sonrası ve tedavi öncesi ile sonrası arasındaki farklarda 25(OH)D ile c-peptit değerleri arasında da pozitif korelasyonlar bulunmuştur.

Glukokortikoidlerin adiponektin üretimini azalttığı ve glukokortikoidler ile adiponektin arasında negatif bir korelasyon olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir<sup>(47)</sup> Vakaların tedavi öncesindeki serum kortizol düzeyi  $8,26 \pm 2,8$   $\mu\text{g/dL}$ , tedavi sonrasındaki serum kortizol düzeyi ise,  $9,23 \pm 3,26$   $\mu\text{g/dL}$  olarak saptandı ( $p=0,106$ ). Tedavi öncesinde serum adiponektin ve kortizol arasında negatif bir korelasyon bulunurken ( $r=-0,773$ ,  $p=0,000$ ), tedavi sonrasında da tedavi öncesine benzer şekilde bu ikisi arasında negatif bir korelasyon saptandı ( $r=-0,293$ ,  $p=0,196$ ). Şekil 4.8'de gösterildiği üzere, serum adiponektin ve kortizolün tedavi öncesi değerleri ile tedavi sonrası değerlerinin farklarında korelasyon bakıldığında da bu sonuçlar desteklenmektedir.

Bu çalışmanın sonuçları, adiponektinin primer kaynağı olan yağ dokusunun adiponektin üzerine olabilecek muhtemel etkisi, vakaların BMI değerleri dikkate alınarak düzeltildikten sonra; kemik yıkımının arttığı, dolayısıyla bunu karşılamak için kemik yapımının, yani osteoblastik aktivitenin arttığı nutrisyonel riketsli olgularda adiponektin üretiminin arttığını göstermektedir. Tedavi sonrasında serum 25(OH)D düzeylerinin normale gelmesiyle birlikte, serum ALP ve adiponektin düzeylerinde azalma saptanması bu sonucu desteklemektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya, yaşları 2-16 ( $7,3\pm 3,8$ ) ay arasında değişen, nutrisyonel rikets tanılı 21 vaka alındı.
2. Vakaların 5'i (%23,8) kız, 16'sı (%76,2) erkek idi.
3. Hastalar başvuru anındaki fizik muayene bulgularına göre değerlendirildiğinde; tüm vakalarda (%100, n=21) havale geçirme ortak yakınma idi. Ayrıca vakaların % 85,7'sinde raşitik rozary (n=18), %71,4 ünde kraniotabes (n=15), % 47,6'sında el bilek mesafesinde genişleme (n=10), % 47,6'sında geniş ön fontanel (n=10), %19'unda kaput kuadratum (n=4), ve % 9,5'inde de frontal bossing vardı (n=2).
4. Tüm vakaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası antropometrik ölçümleri, Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk Toplumunu için oluşturulan yaş ve cinse göre hazırlanmış persantil değerlerine göre normal sınırlar içerisindeydi.
5. Vakaların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlıkları  $7,6\pm 1,6$  (4,3-11,4) kg, ortalama boy uzunlukları  $66\pm 5$  (56- 76) cm, ortalama BMI değerleri  $17,3\pm 1,6$  kg/m<sup>2</sup>, ortalama Rölatif Tartıları (RT) %  $97\pm 7,3$  (%90-110) idi.
6. Tedavi sonrasında vakaların ortalama vücut ağırlıkları  $8,2\pm 1,5$  (5,4-11,6) kg, ortalama boy uzunlukları  $68\pm 5$  (59-77) cm, ortalama BMI değerleri  $17,5\pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup>, ortalama RT değerleri % $98\pm 8,6$  (%85-119) idi.
7. Tedavi öncesinde ve sonrasında ölçülen vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, tedavi öncesinde ve sonrasında hesaplanan BMI ve RT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
8. Vakaların vitamin D tedavisi öncesinde ortalama serum biyokimyasal parametreleri şöyle idi:

<b>Acrp30 (ng/mL)</b>	: $150,1\pm 66,14$	(77-301,6)
<b>25(OH)D (ng/mL)</b>	: $4,21\pm 1,84$	(0,6-8,5)
<b>PTH (pg/mL)</b>	: $192,4\pm 113,4$	(53,83-431,5)
<b>Ca (mg/dL)</b>	: $5,82\pm 0,59$	(4,7-7,32)
<b>P (mg/dL)</b>	: $4,58\pm 0,97$	(2,45-6,45)
<b>ALP (U/L)</b>	: $1221\pm 475,7$	(531-2082)
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	: $76,57\pm 10,36$	(62-96)
<b>İnsulin (uU/mL)</b>	: $9,92\pm 2,09$	(7,32-13,38)
<b>c-peptit (ng/mL)</b>	: $1,3\pm 0,57$	(0,44-2,16)
<b>Kortizol (µg/dL)</b>	: $8,26\pm 2,8$	(3,35-13,29)



9. Vakaların vitamin D tedavisi sonrasında ortalama serum biyokimyasal parametreleri şöyle idi:

<b>Acrp30 (ng/mL)</b>	: 84,29±9,06	(70-99,2)
<b>25(OH)D (ng/mL)</b>	: 52,73±17,63	(18,9-76,1)
<b>PTH (pg/mL)</b>	: 35,19±16,37	(12,48-63,87)
<b>Ca (mg/dL)</b>	: 9,95±0,64	(8,64-11,2)
<b>P (mg/dL)</b>	: 5,84±0,98	(3,55-8,31)
<b>ALP (U/L)</b>	: 533±164,8	(263,5-876)
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	: 76,7±8,83	(64-93)
<b>İnsulin (uU/mL)</b>	: 9,07±1,86	(6,98-12,26)
<b>c-peptit (ng/mL)</b>	: 1,18±0,55	(0,42-2,12)
<b>Kortizol (µg/dL)</b>	: 9,23±3,26	(3,74-14,3)

10. Tedavi öncesi değerler ile tedavi sonrasındaki değerlerin istatistik olarak karşılaştırılmasında; 25(OH)D, Ca, P değerlerinde anlamlı derecede artma, adiponektin, ALP, PTH, insülin değerlerinde anlamlı derecede azalma saptandı.

11. Kortizol ve c-peptit için tedavi öncesi değerler ile tedavi sonrasındaki değerlerin istatistik olarak karşılaştırılmasında; kortizol değerlerinde artma saptanırken, c-peptit değerlerinde ise azalma saptandı. Ancak, bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

12. Tedavi öncesinde bakılan değerlerde;

- Serum adiponektin değerleri ile 25(OH)D değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu.
- Serum adiponektin değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Serum adiponektin değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Serum adiponektin değerleri ile kortizol değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu.
- Serum 25(OH)D değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Serum 25(OH)D değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.

**13. Tedavi sonrasında bakılan değerlerde;**

- Serum adiponektin değerleri ile 25(OH)D değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu.
- Serum adiponektin değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Serum adiponektin değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Serum adiponektin değerleri ile kortizol değerleri arasında negatif bir korelasyon bulundu.
- Serum 25(OH)D değerleri ile insülin değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Serum 25(OH)D değerleri ile c-peptit değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulundu.

**14. Tedavi öncesi ile tedavi sonrasındaki değerlerin farkları alındığında;**

- Adiponektin farkı ile 25(OH)D farkı arasında negatif bir korelasyon bulundu.
- Adiponektin farkı ile insülin farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Adiponektin farkı ile c- peptit farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- Adiponektin farkı ile kortizol farkı arasında negatif bir korelasyon bulundu.
- 25(OH)D farkı ile insülin farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu.
- 25(OH)D farkı ile c-peptit farkı arasında pozitif bir korelasyon bulundu.

**15. Vakalarda insülin direncini gösteren HOMA-IR değerleri tedavi öncesi için ve tedavi sonrası için ayrı ayrı hesaplandığında, vakaların hiçbirinde insülin direnci saptanmadı.**

**16. Bu çalışmanın sonuçları, adiponektinin primer kaynağı olan yağ dokusunun adiponektin üzerine olabilecek muhtemel etkisi, vakaların BMI değerleri dikkate alınarak düzeltildikten sonra; kemik yıkımının arttığı, dolayısıyla bunu karşılamak için kemik yapımının, yani osteoblastik aktivitenin arttığı nutrisyonel riketsli olgularda adiponektin üretiminin arttığını göstermektedir. Tedavi sonrasında serum 25(OH)D düzeylerinin normale gelmesiyle birlikte, serum ALP ve adipnektin düzeylerinde azalma saptanması bu sonucu deteklemektedir.**

## 7. KAYNAKLAR

1. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000; 137: 153-157.
2. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child*. 2002; 86: 147-149.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11-12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov).
4. 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.
5. Durmuş S, Çelikan T, Kural N ve ark. Eskişehir yöresinde 1987 yılında rikets tanısı alan olguların değerlendirilmesi. *Anadolu Tıp Dergisi*. 1989; 1: 235-242.
6. Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi*. 1989; 11: 212-216.
7. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-241.
8. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1999; 42: 389-396.
9. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257: 79-83.
10. Mallamaci F, Zoccali C, Cuzzola F, Tripepi G, Cutrupi S, Parlongo S, Tanaka S, Onchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adinopektin in essential hypertension. *J Nephrol*. 2002; 15: 507-511.
11. Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest*. 2001; 108: 1875-1881.
12. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98: 2005-2010.

13. Lenchik L, Register T, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone*. 2003; 33: 646-651.
14. Richards JB, Valdes AM, Burling K, Perks UC, Spector TD, et al. Serum Adiponectin and Bone Mineral Density in Women *J Clin Endocrin Metab.*: First published ahead of print January 30, 2007 as doi:10.1210/jc.2006-2097.
15. Dennis JE, Charbord P. Origin and differentiation of human and murine stroma. *Stem Cells*. 2002; 20: 205-214.
16. Nishimura R, Hata K, Yoneda T et al. Thus, adipocytes appear to play a role in regulation of bone metabolisms. *Clin Calcium*. 2007; 17: 233-240.
17. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004; 35: 842-849.
18. Baroncelli GI, Bereket A, El Kholly M, Audì L, Cesur Y, Ozkan B et al. Rickets in the Middle East: Role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrin Metab*. 2008; 93: 1743-1750.
19. Bishop N, Dimitri P. Rickets. *Pediatrics and Child Health*. 2007;17: 279-287.
20. Yurdakök M. Doğa ve İnsan Tarihinde Vitamin D. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1990; 11: 345–350.
21. Yurdakök M. Güneş Işığı Vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1981; 2: 13–19.
22. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116: 2062-2072.
23. Chesney WR. Rickets: An old form for a new century. *Pediatrics International*. 2003; 45: 509-511.
24. Ozkan B, Karacan M, Vancelik S, Keskin YZ, Doneray H. Incidence of vitamin D deficiency rickets in eastern part of Turkey. Poster presentation at the 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), September 20-23 2008, Istanbul.
25. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Donaray H et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2005; 135: 279-282.
26. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D: Benefits for bone, and beyond. *Contemporary Pediatrics*. 2006; 1: 1-8.

27. Nesby-O 'Dell Shanna Scanlon KS. Cogswell ME, Gillespie C et al. Hypovitaminosis D prevalence and vitamin D, determinants among African-American and white women of reproductive age: third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 187-192.
28. Andiran N, Yordam N, Özön A. The Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and their Mothers. *Nutrition.* 2002; 18: 47-50.
29. Orhan F. Erken bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin özellikleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi. Erzurum. 2006.
30. Dimitri P, Bishop N. Rickets: new insight into a re-emerging problem. *Curr Opin Orthop.* 2000; 18: 486-493.
31. Dawson-Hughes B, Heaney NP, Holick HP, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 713-716.
32. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005; 135: 2739-2748.
33. Barnes MS, Robson PJ, Bonham MP, Strain JJ, Wallace JMW. Vitamin D: Status, supplementation and Immunonutrition. *Current Nutrition and Food Science.* 2006; 2: 315-336.
34. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ.* 2003; 5: 509-515.
35. Kumandaş S, Kurtoğlu S. Çocukluk döneminde ALP enziminin değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi.* 1992; 9: 68-71.
36. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr.* 2002; 22: 229-237.
37. Jonier TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev.* 2000; 21: 296-302.
38. Döneray H. Nutrisyonel riketsde oksidatif stres belirteçleri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Yan dal uzmanlık tezi. Erzurum. 2006.
39. Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003; 362: 1389-1400.

40. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Pediatr*. 2000; 46: 132-139.
41. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: Not a disease of the past. *American Family Academy of Family Physican*. 2006; 74: 619-626.
42. Özkan B, Büyükavcı M, Energin M, Dirican ME et al. 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.
43. Cesur Y, Çaksen H, Gündem A, Kırımı E, Odabaş D. Comparisison of low and high dose of vitamin D treatment in Nutritional vitamin D deficiency rickets. *JPEM*. 2003; 16: 1105-1109.
44. 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 Pediatr*. 2002; 48: 351-353.
45. Shah RB, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr*. 1994; 125: 487-490.
46. Saito K, Tobe T, Minoshima S, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*. 1999; 229: 67-73.
47. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2006; 26: 409-420.
48. Oshima K, Nampei A, Matsuda M, Iwaki M, Fukuhara A, Hashimoto J, Yoshikawa H, Shimomura I. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331: 520-526.
49. Bundak R, Neyzi O. Büyüme. İçinde Neyzi O, Ertuğrul T (yazarlar). *Pediatric*. İstanbul: Tayf Ofset- Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 85-99.
50. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet*. 1997; 349: 1801-1804.
51. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008; 51: 1-14.

52. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Meigs JB. Associations of Adiponectin, Resistin, and TNF $\alpha$  with Insulin Resistance. J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print May 20, 2008 as doi:10.1210/jc.2008-0425.
53. Demirağ B. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2. Türkiye Klinikleri Yayınları Temel Tıp Kitapları Serisi No:1. Ankara. Kandil Matbaası.1985.
54. Öcal G, Berki, Abal G, Turhanoğlu İ, Usta N. Süt çocukluğu döneminde güncelliğini koruyan D vitamini yetersizliğine bağlı raşitizm sorunu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1983; 26: 39-44.
55. Bogan JS, Lodish HF. Two compartments for insulin-stimulated exocytosis in 3T3-L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 and GLUT4. J Cell Biol. 1999; 146: 609-620.
56. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Nutrition. 2008; 24: 279-285.

Ek-1

## GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

Sayın veli;

Bu çalışmada nutrisyonel rikets tanısı almış hasta grubu olan çocuklarınızın yatış anında rutin tetkik için ve tedaviniz tamamlandıktan sonra kontrolünüzde alınacak olan kan örneklerinde “adiponektin” olarak bilinen bir hormonun seviyesi tespit edilerek tedavi ile değişip değişmediği araştırılacaktır.

Çocuklarınıza riketse yönelik olarak normal tedavi protokolü uygulanacaktır. Çocuklarınız için herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Çalışmanın sonuçlarını yaklaşık bir buçuk yıl sonra öğrenebilirsiniz.

Bu çalışmayı istediğiniz zaman reddedebilirsiniz. Çalışma başladıktan sonrada istediğiniz zaman çekilebilme hakkına sahip olduğunuzu bilmelisiniz.

Ayrıca bizler tarafından çalışma için uygun olgu olmadığınız zaman sizin rızanız olmadan da çalışma dışı bırakılabiliyorsunuz.

Çalışma yaklaşık 20 rikets tanılı hastayı kapsayacaktır.

Tetkikleri yaptırmama hakkınızın da bulunduğunu hatırlatarak aşağıdaki A veya B kutucuğuna (X) işareti koymanızı rica ediyoruz.

**A)**  Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını hiçbir baskı altında kalmadan kabul ediyorum.

**B)**  Yukarıdaki metni okudum. Konu hakkında bana sözlü açıklamalar da yapıldı. Söz konusu tetkiklerin çocuğuma yapılmasını kabul etmiyorum.

Velinin Adı Soyadı:

Adresi:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamayı yapan araştırmacının

Adı Soyadı: Dr. Halil KESKİN

İmzası:



Ek- 2

## HASTA TAKİP FORMU

Adı, Soyadı:	Doğum Tarihi:	Dosya No:
Baba Adı:	Yatış Tarihi:	Kontrol Tarihi:
Adres:		
Telefon:		Hasta No:
Şikayeti:		
FM:	VA:.....kg (.....p)	Boy:.....cm (.....p) BÇ:.....cm (.....p)
Müsbet FM Bulguları:		
	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI
Glukoz:		
Ca:		
P:		
ALP:		
PTH:		
25-OH-D:		
Kortizol:		
İnsulin:		
c- peptit:		
Sol el bilek grf.		

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2 – 24 AY ARASINDA NUTRİSYONEL RİKETS TANISI KONULAN  
ÇOCUKLARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SERUM  
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halil KESKİN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 01.07.2003  
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 17.07.2008  
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 17.07.2008  
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Behzat ÖZKAN  
Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK  
Jüri üyesi : Prof. Dr. Behzat ÖZKAN  
Jüri üyesi : Prof. Dr. Nuri BAKAN  
Jüri üyesi : Doç. Dr. Ayhan TAŞTEKİN  
Jüri üyesi : Doç. Dr. Zülal ÖZKURT

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Temmuz-2008  
ERZURUM