

**T.C.  
Sağlık Bakanlığı**

**Bakırköy Dr. Sadi Konuk**

**Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Aile hekimliği**

**ÇOCUK POLİKLİNİĞİMİZE MÜRACAAT EDEN  
3-36 AY ÇOCUKLARDA NUTRİSYONEL RİKETS SIKLIĞI  
VE BULGULARIN YORUMU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Filiz SAVAŞ GÖKER**

**İSTANBUL-2006**

## **İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>GİRİŞ</b>	<b>4</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>32</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>50</b>

## TEŞEKKÜR

Hastanemi Başhekimi Sn.Uz .Dr.ZaferÇukurova'ya,eğitimim boyunca ve tez çalışmamda yardımlarını, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Sn. Uz. Dr. Sami Hatipoğlu'na,

Eğitimim süresince bana emeği geçen Dahiliye Klinik Şefi Sn. Doç. Dr.Mesut Başak ve Sn.Doç.Dr. Baki Kumbasar'a, Genel Cerrahi Klinik Şefi Sn. Prof. Dr. Erşan Aygün'e, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Klinik Şefi Yardımcısı Sn.Uz. Dr.Kirkor Kamberyan'a , Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefleri Sn. Doç. Dr.Kadir Savan'a,Sn.Doç.Dr. Can Tüfekçi'ye,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışma olanağı bulduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve sağlık personeline, dostlarım Uz.Dr.Ayşenur Kavlu'ya,Uz.Dr.Serdar Öztora'ya ve Dr.Ahu Uğurlu Çağlar'a

Yaşamımın her anında bana olan maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen annem,babam ve kardeşime,

Asistanlığım boyunca hertürlü sorunumda yanımda olan,desteği ve sevgisi için eşim Dr.Abdurrahman Göker'e ve minik kızım Tuana'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Filiz SAVAŞ GÖKER

## GİRİŞ

Raşıtizm, büyümekte olan organizmada kemik dokunun yetersiz mineralizasyonu sonucunda gelişen ve belirtilerini esas olarak iskelet sisteminde gösteren bir metabolik kemik hastalığıdır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde seyrek görülen bir hastalık olan nütrisyonel rikets, gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir çocuk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.

Çocukta ileriki yaşamında birtakım zorluklara neden olabilecek deformasyonlara yol açması,vücudun bazı sistemlerini etkileyerek birçok hastalığa zemin hazırlaması ve büyük oranda önlenemez bir hastalık olması nedeniyle riketsin çocuk hastalıkları arasında önemli bir yeri vardır.

Nütrisyonel rikets sıklığı, ülkenin iklim ve coğrafik koşulları,yetersiz ve dengesiz beslenme,eğitim düzeyi, verilen sağlık hizmetleri ile yaş gruplarına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Güneşli bol olan ülkemizde de halkın konu hakkında bilinçsizliği ve yanlış geleneksel uygulamalar (kudak yapma, bebeklerin yüzünü örtme, bebeklerin dışarı çıkarılmaması) gibi bir çok nedenden dolayı, rikets hala bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada hastanemiz çocuk polikliniğine herhangi bir nedenle müracaat eden 3-36 ay arası bebeklerde nütrisyonel rikets sıklığını araştırmak amacıyla planlandı.

# GENEL BİLGİLER

## Vitamin D

Vitaminler, organizmada sentez edilemeyip dışarıdan alınması gereken ve enzim reaksiyonlarında bir kofaktör gibi görev yapan bileşiklerdir. Kolekalsiferol ise, güneş ışığı ile deride 7-dehidrokolesterolden sentezlenebilmekte ve etkilerini hücredeki reseptörüne bağladıktan sonra messenger RNA'yı arttırarak göstermektedir. Yaygın olarak bu bileşik D vitamini olarak bilinmesine karşın, bu özelliklerden dolayı son zamanlarda vitamin D'nin vitamin gibi etki etmediği ve hormonlara benzer yapıda olduğu düşünülmektedir (1).

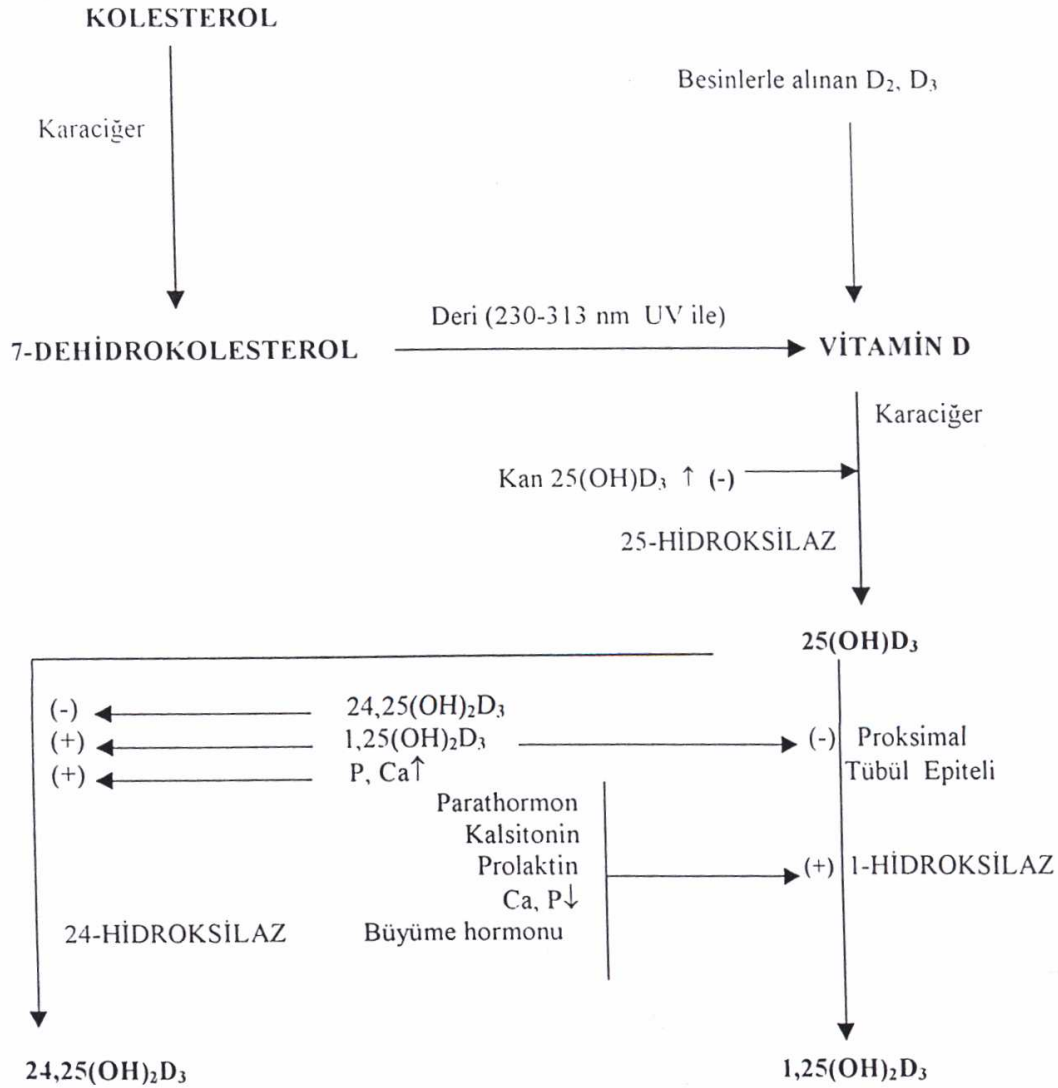
D vitamini aile üyeleri siklopentanoperhydrofenanthrene halkasından derive olurlar ve steroidlere benzerler (2). Ancak dört halka yapıları olmadığından dolayı gerçek anlamda steroid değildirler (3). Otuzdan fazla vitamin D metaboliti bildirmekle birlikte çoğunluğu inaktif bileşiklerdir (4).

## Vitamin D'nin kaynakları ve metabolizması

Vücuttaki vitamin D'nin %85 kadarı deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışını etkisiyle oluşurken, 515'i ise diyetten sağlanır (1). Dünya Sağlık Örgütü çocuklarda optimum kemik gelişimi için günlük D vitamini gereksinimini 400 IU olarak belirlemiştir (5). Beyaz ırktan bir insanın bir santimetre karelik derisinde, güneş ışınları etkisiyle yaklaşık olarak saatte altı ünite D vitamini yapılabilir. Sadece yanakları açık olan bir bebeğin, üç-dört saat güneş ışığında kalması bile günlük D vitamini ihtiyacını karşılayabilmektedir (1).

Vitamin D hayvansal gıdalardan kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>), bitkisel gıdalardan ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) olarak alınır. Her iki safra tuzların yardımı ile ince barsağın üst kısımlarından emilip, primer olarak şilomikron fraksiyonu içinde lenfatik sistem yoluyla kana karışır ve "D-binding protein"e bağlanarak karaciğere taşınır. D vitamini besinlerle alınabildiği gibi vücut içerisinde de üretilmektedir. Karaciğerde

kolesterolden sentez edilen 7-dehidrokolesterol (provitamin D<sub>3</sub>) kan yoluyla derinin malpighi tabakasına gelir. 230-313 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınları ile kolekalsiferole (vitamin D<sub>3</sub>) dönüştürülür (4). Pencere camından dalga boyları 313 nm'den düşük olan ışınları geçemediğinden, cam arkasından güneşlenmenin vitamin D sentezi açısından yararı yoktur(1,4).



**Şekil 1. Vitamin D Metabolizmasını Etkileyen Faktörler**

Bu fotolitik reaksiyonda ultraviyole ışınlarının etkisiyle, provitamin D'nin B halkasındaki 9-10 numaralı karbonlar arasındaki bağ kırılarak provitamin D<sub>3</sub> oluşur. Previtamin D<sub>3</sub> vücut vitamin D<sub>3</sub>'e dönüşür. Vitamin D<sub>3</sub> provitamin D<sub>3</sub>'e göre, vitamin D transport proteinine daha yüksek afinite gösterir. Bu sebeple provitamin D<sub>3</sub> deride

kalır. Güneş ışığına maruz kalma miktarı vitamin D<sub>3</sub>'ün serum seviyesini etkilediğinden yaz aylarında daha fazla vitamin D üretir. Bununla birlikte vitamin D zehirlenmelerinden koruyucu bir mekanizma olarak çoğunun aşırı ışığına maruz kalınması durumunda, previtamin D<sub>3</sub> vitamin D<sub>3</sub>'e dönüşmekten çok, biyolojik olarak inaktif olan formlara (lumisterol, takisterol) dönüştürülür (4,8).

Biyolojik olarak inaktif olan vitamin D<sub>3</sub>'ün etkilerini gösterebilmesi için aktif formlarına dönüşmesi gereklidir. Bu dönüşümde ilk basamak karaciğer mikrozomlarında gerçekleşen 25-hidroksilasyon basamağıdır. Az miktarda barsak ve böbrek gibi organlarda da 25-hidroksilasyon oluşabilir (4). Bu dönüşümün hızı plazma 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi ile ayarlanır; düşük düzeyleri dönüşümü uyarırken, yüksek düzeyler inhibe eder.

D vitamininin kandaki ana metaboliti olan 25(OH)D<sub>3</sub>'ün serum düzeyinin ölçümü vücut D vitamininin deposunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (1).

Vitamin D'nin ikinci hidroksilasyon basamağı, böbrek proksimal tubül mitokondrilerinde gerçekleşir. Kalsiyum gerektiren bir reaksiyon sonucu moleküler oksijen ve redükte primidin nükleotidlerinin yardımıyla 25(OH)D<sub>3</sub>, en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ye dönüşür (4). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin sentezi böbrek dışında kemik, plasenta ve granülamatöz dokularda da gerçekleşebilmektedir. Proksimal tubülü hücrelerinde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezi parathormon (PTH) etkisi ile olur. PTH hücre zarındaki adenil siklaz enzimini aktive eder ve hücre içindeki cAMP artar. cAMP özel bir protein kinazı aktive ederek 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivesini artırır. Vitamin Dmetabolizma basamakları ve buralarda etkili olan faktörler şekil 1'de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün sentezi üzerine olumlu veya olumsuz etkileri olan faktörler ise tablo 2'de görülmektedir (1).

Sentez edilen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kana sekrete edilerek böbrek kemik ve barsak gibi hedef dokulara taşınır; burada reseptörlerine bağlanarak mRNA sentezini ve hormonun biyolojik etkilerini açığa çıkaran protein translasyonunu uyarır. Steroid reseptör ailesinin bir üyesi olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reseptörünün geni kolonlanmıştır (4).

**Tablo 2. 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün Sentezini Etkileyen Faktörler**

<b>Olumlu etkileyen faktörler</b>	<b>Olumsuz etkileyenler faktörler</b>
PTH	Kan Ca yüksekliği
Kalsitonin	Kan P yüksekliği
Büyüme hormonu	Kan 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> yüksekliği
Östrojen	Stronsiyum
Gebelik	Alüminyum
Laktasyon	Kurşun
Proksimal tübülde Ca ve P düşüklüğü	Kadmiyum

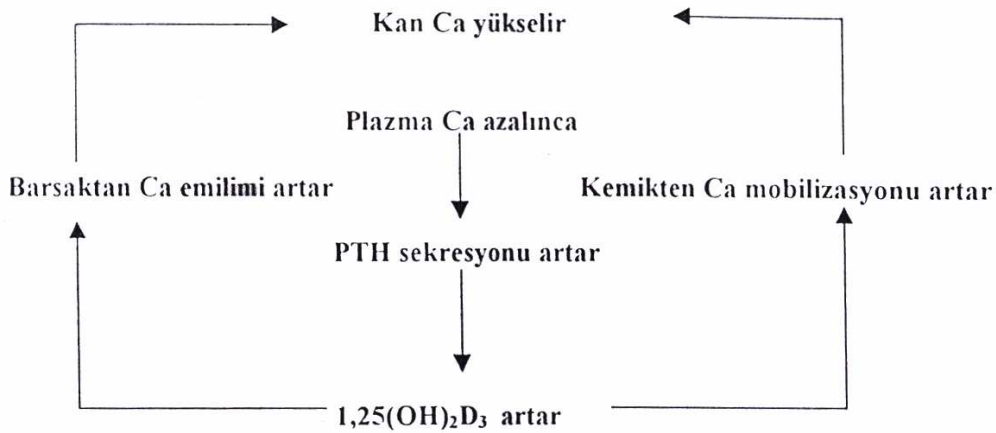
1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün esas hormonal fonksiyonu (Ca) ile fosforun (P) barsaklardan emilmesini sağlamak ve PTH'un uyardığı osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yardımcı olmaktır. *Barsak* mukoza epiteline gelen 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sitozolde bulunan reseptörlere bağlanarak bu hücrelerin çekirdeklerine taşınır ve orada Ca bağlayan protein mRNA'nın yapılmasını sağlar. bu spesifik mRNA yardımıyla barsak mukoza hücresinde sentez edilen Ca bağlayan protein, Ca'un barsaktan kana geçişini düzenler. Vitamin D eksikliği oluşturulmuş hayvanlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> enjeksiyonundan yarım saat sonra barsak mukoza epiteli fırçamsı kenarlarında ALP ve Ca bağımlı ATP aktivitesinin artması sonucu kalsiyum emiliminin arttığı bildirilmiştir (1).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> *kemikte* osteoklast benzeri hücrelerin aktivitelerini artırırken, osteoblast benzeri hücrelerin aktivitelerini baskılar (4). Osteoklastlar vitamin D reseptörü içermezler, ancak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün kemik iliğinde stem cell den osteoklast oluşumunda rol aldığını dair bazı deliller vardır (10). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün Ca'un kemikten rezorpsiyonunu sağlayabilmesi için PTH varlığı gerekmele birlikte, PTH eksikliği durumlarında, farmakolojik dozlarda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün kemik rezorpsiyonu uyurabildiği gösterilmiştir. Günümüzde 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve diğer D vitamini metabolitlerinin kemik metabolizması üzerine etkileri hakkındaki tartışmalar devam etmektedir.

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'nin kemik hücrelerine etkisinin direkt olarak mı, yoksa mineralizasyon için yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak mı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Vitamin D eksikliği bulunan ratlarda ve vitamin D reseptörü bulunmayan insanlardaki son çalışmalar azalmış vitamin D sekresyonu veya etkisine rağmen mineralizasyonun normal olarak devam ettiğini göstermiştir. Bu da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün etkisinin iskelet mineralizasyonunu doğrudan uyararak değil, kemik rezorpsiyonu yanı sıra Ca ve P'un barsaktan absorpsiyonlarını arttırarak normal kan Ca ve P seviyelerini sağlayarak olduğunu düşündürmektedir (4).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün böbreklerde Ca ve P tutulumuna direkt olarak etki edip etmediği bilinmemektedir (5). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> azaldığında fosfatürinin artması yükselen PTH yüzeyi ile açıklanır. Kanda 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> artınca böbrek tubülü hücrelerinden P reabsorpsiyonu artar (1).

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün 24-hidroksilaz enzimini stimüle ederek 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşumunu sağlama ve 1α-hidroksilaz enzimini inhibe ederek 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümünü azaltma gibi renal vitamin D metabolizması üzerinde önemli etkiler vardır (4). Ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> PTH'un sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün etki yerleri ve mekanizmaları Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün Etki Mekanizması

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reseptörleri, barsak mukoza epitel hücresi dışında deri, beyin, pankreasın β hücreleri, kemik doku (osteoblastlar), kemik iliği (monosit, makrofaj ve

megakaryosit), over, testis, plasenta, timus ve meme dokusu duktulus epitel hücrelerinde de tespit edilmiştir. (1,4,9,10).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün tümör hücrelerin proliferasyonunu inhibe edip, farklılaşmasını stimüle ettiği, insülin sekresyonunu arttırdığı ve meme duktus epitel hücrelerindeki reseptörlerini etkileyerek süte Ca geçişini sağladığı gösterilmişse de barsak epitel hücresi dışındaki bu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  reseptörlerinin klinik önemleri günümüzde henüz bilinmemektedir (1,2).

D vitamini eksikliğine bağlı ricketste myelofibrozis oluşması ve tedaviden sonra düzelmesi D vitamini ile hemopoetik sistem arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bundan PTH'un sorumlu olduğunu düşünen araştırmacılar da vardır (2).

D vitamini eksikliğine bağlı ricketste hücrel immün cevabın ve immünglobülin yapımının azaldığı da görülmüştür. Sık enfeksiyon görülmesinin diğer bir nedeni de budur (11).

Böbrekte üretilen diğer bir metabolit 24-hidroksilasyon sonucu oluşan  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  olup, osteoid dokuda kalsiyum fosfat apatit kristallerini çöktürerek kan Ca'unu düşürdüğü sanılmaktadır (2).

$1,25,26(\text{OH})\text{D}$  ve  $25,26(\text{OH})\text{D}$ 'nin ise biyolojik aktivitelerinin olmadığı kabul edilmekle birlikte, organizmada vitamin D konsantrasyonu arttığı durumlarda la-hidroksilaz enziminin inhibe olup  $1,25,26(\text{OH})\text{D}$  ve  $25,26(\text{OH})\text{D}$  konsantrasyonlarının artması, bu metabolitlerin organizmayı vitamin D toksisitesine karşı korudukları şeklinde yorumlanmaktadır (12,13).

**Tablo 3. Vitamin D Metabolitlerinin Normal Plazma Değerleri (12)**

Metabolit		Plazma Değeri
25(OH)D2		4-10ng/ml
25(OH)D3		12-40ng/ml
Total25(OH)D		15-50ng/ml
24,25(OH)2D3		1-4ng/ml
1,25(PH)2D3	Süt çocuğu	70-100pg/ml
	Çocukluk	30-50pg/ml
	Adolesan	40-80p/ml
	Yetişkin	20-35pg/ml

### **D hipervitaminozu**

D hipervitaminozu, genellikle hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, hipofosfatemik rikets ve renal osteodistrofisi olan hastaların uzun süreli D vitamini tedavi esnasında görülürken daha nadir olarak da “stoss” şeklinde verilen D vitamini tedavileri esnasında görülebilmektedir. D vitamininin 600,000 IU dozunda depo şeklinde uygulandığı “stoss” tedaviler sırasında nadiren ağır D vitamini intoksikasyonu bulguları gelişirken vakaların üçte birinde asemptomatik hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gözlendiği bir çok çalışmada bildirilmektedir (14,71). Ekzojen verilen D vitamini barsaktan kalsiyum emilimini ve kemikten kalsiyum rezorbdiyonunu artırarak hiperkalsimi meydana getirir. D vitamini intoksikasyonu vakalarında serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi yüksek serum 1,25(OH)2D<sub>3</sub> düzeyi normal veya yüksek, serum PTH düzeyi düşük seviyelerde olup hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri mevcuttur (4).

Hipervitaminozun erken belirtileri anoreksi, konstipasyon, bulantı ve kusmalardır. Uzun süre devam eden hiperkalsemi sonucu ektopik kalsifikasyonlar, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği meydana gelebilir. Yağ dokusunda biriken ve yarı ömrü uzun olan natürel D vitamini ile zehirlenme geliştiğinde belirtiler uzun

sürerken yarı ömrü kısa olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile olan zehirlenme durumlarında belirtileri daha kısa sürmektedir (4).

## **Parathormon**

Paratiroid bezi embriyonal hayatta 3. ve 4. faringeal keseciklerin endodermal yapraklarından gelişir. PTH, paratiroid bezlerden salgılanan 9,5 kD ağırlığında 84 aminoasitten oluşan, Ca ve P metabolizmasında önemli etkilere sahip polipeptid yapılı bir hormondur. İnsanlarda PTH geni insülin ve kalsitonin genlerine yakın olup 11p15 bölgesinde lokalizedir (4).

PTH'un sentez ve sekresyonunda majör rolü dolaşımdaki Ca konsantrasyonu oynar. PTH ve Ca arasında sigmoidal ters bir ilişki vardır. Ancak çok yüksek Ca düzeylerinde bile PTH salgılanması tam olarak baskılanamaz (4). Kalsiyuma benzer şekilde magnezyum (Mg) düzeyi ile PTH salgısı arasında ters bir ilişki olmakla birlikte kronik hipomagnezemi vakalarında PTH salınımı azalmaktadır (15,16). Kan Ca ve Mg düzeyleri dışında dopamin, histamin, serotonin, somatostatin, prolaktin, glukogan, kortizol, prostaglandinler, kalsitonin ve çeşitli katekolaminler de PTH salınımında etkilidir. Bunların birçoğunun etki şekli ve önemi bilinmemekle birlikte bazılarının iyonize Ca düzeyi üzerinden etkili olduğu bildirilmemektedir (4).

PTH hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak cAMP aracılığı ile başlıca etkilerini böbrek ve kemik üzerinde gösterir (159). PTH'un en önemli fonksiyonu, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ile kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu arttırarak hipokalsemiyi önlemektir. Böbrek üzerindeki etkileri; Ca reabsorpsiyonunu arttırmak, sodyum, fosfat ve bikarbonat reabsorpsiyonunu inhibe etmek, la-hidroksilaz enzim aktivitesini uyararak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> yapımını arttırmaktır. Yüksek PTH düzeyleri bilinmeyen bir mekanizmayla aminoasidüriye sebep olmaktadır. PTH ayrıca 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sekresyonunu arttırarak indirek olarak barsaktan Ca absorpsiyonunu arttırmaktadır (4).

## **Kalsitonin**

Tiroid parafoliküler hücrelerinden sekrete edilen ve 32 aminoasid içeren peptid yapıda bir hormondur. Salınımını ekstraselüler Ca düzeyi belirler. Hiperkalsemi durumunda kalsitonin sentezi uyarılarak kemikten Ca ve P mobilizasyonu engellenir. Meduller tiroid karsinom gibi kalsitonin sekresyonunun çok arttığı durumlarda dahi hipokalsemi gelişmesi çok nadirdir (13).

## **Kalsiyum**

Tüm vücut Ca'unun %99'u kemiklerde amorf kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Kemikler vücuda mekanik destek sağlaması yanı sıra kalsiyum deposu görür (17,18). Hücre içi ve dışı sıvılarda bulunan %1'lik kısmı ise plazma membran potansiyeli ve çeşitli biyokimyasal olaylarda (koagülasyon, endokrin sekresyon ve enzimatik reaksiyonlar) önemli rol oynar. Serumda bulunan Ca'un %50'si iyonize halde bulunurken %40'ı proteinlere, %10'u ise sitrat ve fosfat gibi anyonlara bağlı bulunur. Proteine bağlı Ca'un %80-90'ı albümine bağlıdır. bir gram albümin 0.8 mg/dl Ca bağlar (1). Serum Ca konsantrasyonu süt çocukluğu döneminde 8.8-10.8 mg/dl arasında değişir (199).

Diyetle alınan Ca'un %20-30'u duodenum ve jejunumun üst kısmından emilir. Ca'un ana besin kaynakları süt, süt ürünleri ve yeşil yapraklı bitkilerdir. Anne sütünde 34 mg/dl, inek sütünde 120 mg/dl ve endüstriyel mamalarda ortalama 60 mg/dl Ca bulunur. Ca düzeyi düşük olmasına rağmen, Ca/P oranının iki olması ve laktoz içermesi nedeniyle anne sütünden Ca emilimi yüksek orandadır. Günlük Ca ihtiyacı; süt çocukluğu döneminde 500-600 mg, daha büyük çocuklarda 800mg (19).

Vücut Ca homeostazını sağlayan en önemli mekanizma barsaktan Ca emilimidir.

### ***Kalsiyum barsaktan emilimini düzenleyen etmenler (1);***

*1. Vitamin D:* Kalsiyumun barsaklardan emilimini artırır.

*2. PTH:* 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini artırarak indirek olarak etkiler.

3.*Kalsitonin*: Normalde etkisizdir; büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini arttırarak indirek olarak etkili olur.

4.*Seks steroidleri*: 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini uyararak indirek olarak etkiler.

5.*Glukokortikoidler*: Direkt ile barsaktan Ca Emilimini inhibe eder.

6.Diyetteki laktoz miktarı ve Ca/P oranının iki olması Ca absorpsiyonunu arttırır.

7. Fitat, oksalat, stearik ve palmitik asit barsaklardan Ca absorpsiyonunu azaltır

8.Barsak içeriğinin asidik olması Ca Emilimini arttırır (1).

### ***Kemikte Ca metabolizmasını düzenleyen etmenler;***

1.*Vitamin D*: Kemikte reseptörü olmamasına rağmen indirek etkileri mevcuttur.

Akut olarak yüksek doz D vitamini, monositlerden osteoklast yapımını uyararak kemikten kalsiyum mobilizasyonunu arttırır. Düşük dozda ve uzun süreli verildiğinde ise yeterli kan Ca ve P düzeyini sağlayarak kemik mineralizasyonunu arttırır.

2.*Parathormon*: Osteoklastik aktiviteyi uyararak Ca rezorpsiyonunu arttırır.

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

4.*Prostaglandinler*: Prostaglandin E düşük dozda kemik oluşumunu, yüksek dozda ise kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır (1).

### ***Böbrekte Ca metabolizmasını düzenleyen etmenler;***

Sağlıklı bireylerde böbreklerden atılan Ca miktarı çok çeşitli etkenlere bağlıdır.

Diyetle alınan Ca miktarı idrarla atılan Ca miktarını sınırlı bir şekilde etkiler. Düşük miktarda Ca alımı idrarla Ca atılımında ani bir azalmaya sebep olmaz. Ancak malabsorpsiyon veya osteomalaziye olduğu gibi serum Ca düzeyindeki düşüklüğün uzun sürdüğü durumlarda idrarla Ca atılımı düşük düzeylere inebilir.

Glomerüllerden ultrafiltre olan kalsiyumun, %50-70'i proksimal nefrondan, %30-40'ı proksimal tubülün son kısmı ile distal tubülden, %10 kadarı ise distal nefrondan olmak üzere %97-99'u geri emilir. Sitrat, fosfat, glukonat ve sülfat gibi anyonlarla kompleks yapmış Ca'a göre ultrafiltrattaki iyonize Ca tubül hücreleri tarafından daha kolaylıkla reabsorbe edilebilir. idrar pH'sı düştükçe anyonlarla kompleks yapmış Ca miktarı azalır (52).

Hücre dışı sıvı miktarının arttığı durumlar idrarla atılan Ca miktarını etkiler. Mineralokortikoid hormonlar hücre dışı sıvı miktarını artırarak idrara atılan Ca miktarını artırır.

Akut yada kronik serum P yükselmesi idrara Ca atılımını azaltırken serum P düzeylerindeki düşme hiperkalsiüri ile sonuçlanır.

Hem PTH, hem de vitamin D idrara atılan kalsiyum miktarını azaltır. Ancak etki mekanizmaları halen tam olarak açık değildir. PTH'un proksimal ve özellikle distal tubülüs bölgelerini etkileyerek antikalsiürik etki gösterdiği belirtilmektedir. PTH etkisiyle proksimal tubülüs hücrelerinde sentez edilen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ise, distal tubülüsler üzerindeki bu antikalsiürik etkiyi artırır. Vitamin D veya PTH'dan herhangi birinin yokluğunda idrara atılan Ca miktarında artış olabileceği, her ikisinin de eksikliğinde ise hiperkalsiürinin daha da belirginleşeceği bildirilmektedir (20). Kalsiyum atılımı diürenal ritim gösterir. en yüksek değerlere öğle zamanı ulaşır. Hiperkalsemi ise PTH sekresyonu azalır, renal kalsiyum atılımı artar, kemikten kalsiyum rezorpsiyonu baskılanır ve  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ilişkili barsaktan kalsiyum emilimi azalır.

## **Fosfor**

Vücudumuzda organik ve inorganik bileşikler halinde bulunan P'un %85'i kemiklerde bulunurken %15'i hücre içi ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Serum P'un %15'i proteine bağlı iken, %85'i serbest olarak bulunur (1). Süt, süt ürünleri, et ve tahıllarda yeterli miktarda P bulunur. P düzeyi yaşla değişir (19).

Normal serum P değeri:

Yenidoğan dönemi	4.8-8.2mg/dl
1-3 yaş	3.8-6.5mg/dl
4-11 yaş	3.7-5.6mg/dl
12-15 yaş	2.9-5.4mg/dl

Fosfor hemeostazını etkileyen en önemli mekanizma böbrekten P atılımını kontrolüdür. P'un %70'i proksimal, %30'u distal tbslerden reabsorbe edilir.

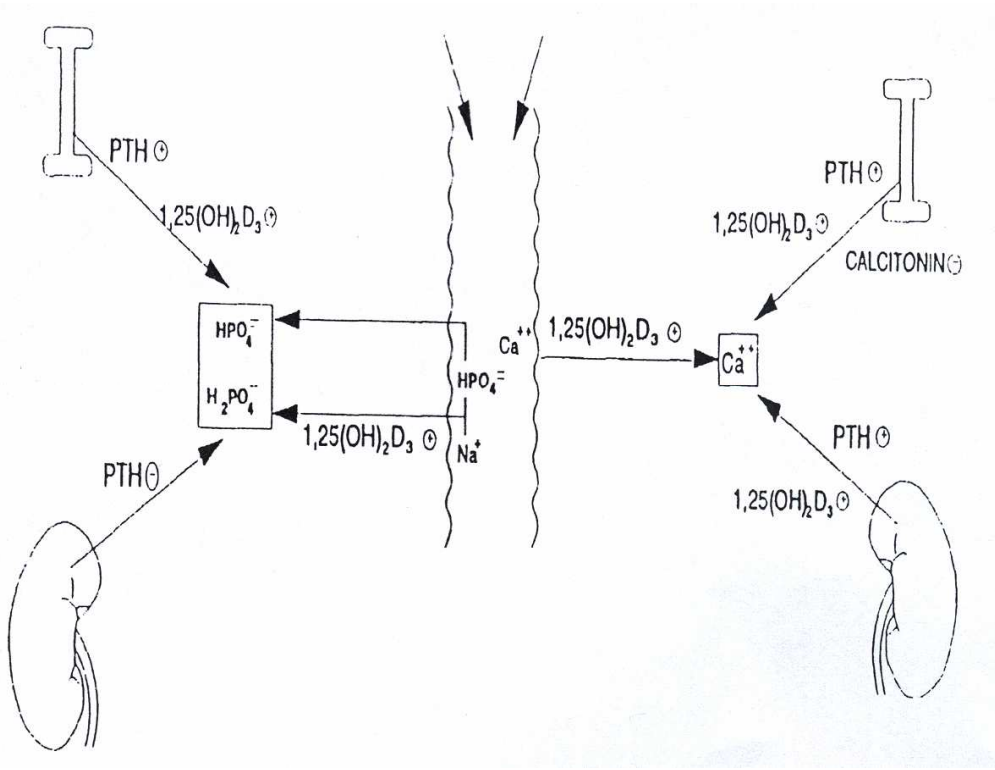
***Böbrekten P atılımını etkileyen faktörler:***

- 1.Vitamin D: Trbler Preabsorbsiyonu stimüle ettiği düşünülmektedir.
- 2.PTH : P reabsorbsiyonunu inhibe eder.
- 3.Büyüme hormonu: P resabsorbsiyonunu uyararak atılımını azaltır.

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

***Kemiklerde P metabolizmasını düzenlenmesi ise:***

- 1.Vitamin D: Akut olarak yüksek dozda verilmesi, kemikten P mobilizasyonunu arttırırken, düşük dozda ve uzun süre verilmesi kemik mineralizasyonunu uyarır.
- 2.PTH : Osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemikten P mobilizasyonunu arttırır.
- 3.Kalsitonin: Osteoklastik aktiveyi inhibe ederek, P mobilizasyonunu azaltır.
- 4.Prostaglandinler: Düşük dozlarda kemik oluşumunu yüksek dozda kemik rezorbsiyonunu uyarır.



**Şekil 3. Kalsiyum ve P Dengesini Etkileyen Faktörler**

### **Rikets**

Rikets, büyümekte olan organizmada osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu sonucunda gelişen ve belirtilerini esas olarak iskelet sisteminde gösteren bir metabolik kemik hastalığıdır (20). Bu çocuklarda kemik doku dışında, kalsiyum ve P'un görevli olduğu tüm metabolik olaylarda da bozukluk görülebilmektedir.

İnsanlık tarihine bakılınca riketsin bir uygarlık hastalığı olduğu görülmektedir. ilkel insanların kemik fosillerinde hemen hemen hiç rikets bulgusuna rastlanmamıştır. Bu hastalık ilk çağlarda evlerinden çıkarılmayan zengin çocuklarında daha sık görülürken, endüstri devriminden sonra şehirlerde güneşsiz evlerde yaşayan fakir aile çocuklarında daha sık görülmeye başlamıştır (1).

## Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde çocukların yeterli beslenmesi, vitamin D suplementasyonu almaları ve konu hakkında eğitimi sayesinde nütrisyonel rikets sorunu hemen hemen ortadan kalkmıştır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise halen önemli bir çocuk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir.

Ülkemiz güneşli günler açısından zengin olmasına rağmen, ailelerin sosyoekonomik düzeylerinin düşüklüğü, yanlış ve yetersiz beslenme alışkanlıkları, bebeklerini cam arkasından güneşlendirme ve ev dışında giydirmeye gibi geleneksel yaklaşımlarından dolayı rikets oldukça yüksek oranlarda görülmektedir. 1974 yılında yapılan bir araştırmada rikets görülme sıklığının İstanbul'un genelinde %4, gecekondu bölgesinde %19 ve köylerinde %14,7 olduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer çeşitli çalışmalarda rikets görülme sıklıkları ise, Ege bölgesinde %6.9, Sivas'ta %6.4, Kayseri'de %3.2, Giresun'da %9.6, ve Van'da %4,02 olarak bulunmuştur (25,26).

Gebelerde serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi normalden daha yüksek olduğu için rikets genelde yaşamın ilk iki görülmez. Ancak osteomalazik annelerin bebeklerinde yenidoğan döneminde bile rikets (kongenital rikets) görülebilir. Doğum sonrası dönemde annede serum östrojen düzeyinin düşmesine bağlı olarak serum vitamin D düzeyinin düşmesinden dolayı anne sütünde vitamin D miktarı bebeğin ihtiyacını karşılayamayacak kadar düşük düzeylerde bulunur. (8,23). Preterm bebekler başta olmak üzere hızlı büyüme gösteren 3-6 ay yaş grubu çocuklarda riketse daha sık rastlanır. Büyümenin yeniden hızlandığı pubertal dönemde de subklinik rikets görülebilir. Rikets gelişimini önleyebilmek için Dünya Sağlık Örgütü tüm bebeklere günde 400 IU D vitamini verilmesini önermektedir. (1).

Nijerya'da yapılan bir çalışmada riketsli hastaların %75'inin erkek olduğu görülmüş, bunun sebebi olarak da genetik bir eğilimden söz edilmiştir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda riketsli hastaların Tahran'da %63'ü, Van'da %53'ü Kayseri'de %61,8'i ve Erzurum'da %60'ının erkek olduğu bulunmuştur(11,24-27).

Rikets görülme sıklığı ilkbahar ve kış aylarında artış gösterir. bu durum, özellikle kış aylarında doğan bebek ve annelerin serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeylerinin düşük bulunması ile ilişkili olabilir (26).

## **Etiyoloji**

### **A- D vitamini yetersizliği**

**1-Konjenital:** Gebeliđin özellikle son aylarında anneden geçen vitamin D fetus karaciđerinde depo edilir. Eđer annenin serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri dűşük ise çocukta dođumu takiben ilk aylarda rikets görűlebilir (28).

**2-Gıdalarda yetersiz D vitamini alınması:** Anne ve çocuğun güneş ışınlarından yararlanma sürelerinin kısıtlı olduğu durumlarda deride vitamin D sentezi yetersiz olduğundan, yalnızca anne sütü ile beslenen ve beraberinde vitamin D desteği yapılmayan çocuklarda rikets görűlebilir. Et, süt ve yumurta gibi hayvansal besinlerin vitamin D içeriği bitkisel besinlere göre daha zengin olduğundan dolayı hayvansal gıdalardan ziyade bitkisel gıdalarda beslenen çocuklarda riketsin daha sık gözlenmesi beklenir (1).

### **B-Artmış D vitamini gereksinimi**

**1-Prematürelilik:** Bu bebekler vitamin D, Ca ve P depoları yetersiz olarak doğdukları ve hayatlarının ilk aylarında zamanında doğan bebeklere göre daha hızlı bir büyüme gösterdikleri için vitamin D gereksinimleri daha fazladır (29).

**2-Kronik antikonvűlsan kullanımı:** ocuklarda uzun süreli fenobarbital ve/veya difenilhidantoin kullanımı, karaciđerde sitokrom P 450 hidroksilasyon enzim indűksiyonuna sebep olur. Bunun sonucu olarak 25(OH)D<sub>3</sub>'űn daha polar ve daha az aktif metabolitlerine dönűşümü artar. Antikonvűlsan ilaçlar dođrudan barsaklardan kalsiyum emilimini de inhibe edebilirler (4).

**C- D vitamini malabsorpsiyonu:** ölyak hastalığı ve kistik fibrozis gibi malabsorpsiyon sendromlarında D vitamini ve/veya kalsiyumun emilimleri bozulabilmektedir. Safra yapımın ve duodenuma safra akımının azaldığı kronik karaciğer hastalıkları da, steatore ve yetersiz D vitamini absorpsiyonuna neden olur. Terminal ileumu içine alan geniş barsak rezeksiyonlarında enterohepatik dolaşımı

bozulduğundan dolayı safra tuzlarının barsaklar yoluyla kaybı artar. karaciğerde safra tuzu yapımının barsaklardan artan kaybı karşılayamadığı durumlarda, D vitamini emilimi de bozulur.

### **D-D vitamininin aktif metabolitlerine dönüşmemesi**

**1-Kronik karaciğer hastalıkları:**Karaciğerde vitamin D'nin 25-hidroksilasyonunun bozulması sonucu serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi düşer.

**2-Kronik böbrek hastalıkları:**Bu hastalıklarda la-hidroksilaz enzim aktivitesinin azalması sonucu, 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümü yeterince gerçekleşmez. Ayrıca kronik böbrek yetmezliklerinde görülen sekonder hiperparatiroidi ve asidoz durumları da, rikets gelişmesine katkıda bulunabilir.

**3-Stronsiyum ve alüminyum:**Böbreklerde la-hidroksilaz enzim aktivitesini inhibe ederek 25(OH)D<sub>3</sub>'ün 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşümünü engelleler.

Ayrıca kurşun, cıva ve kadmiyum gibi ağır metallerin böbreklerde yaptığı tübüler zedelenme sonucunda da, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> oluşumu bozulabilir (1).

### **Tablo 5. Riketsin Etiolojik Sınıflandırılması (1):**

---

#### **A. Kalsiyopenik Rikets**

##### **1.Kalsiyum yetersizliği**

A-Besinlerle alım eksikliği

B-Malabsorbsiyon

##### **2. D vitaminin yetersizliği**

A-Konjenital

B-Besinlerle alım yetersizliği

C-Güneş ışınlarıyla yetersiz karşılaşma

D- D vitamin gereksiniminin arttığı durumlar

a. Prematürite

b. Antikonvülsan kullanımı

c. Adölesan dönemi

E-D vitamini malabsorbsiyonu

F-D vitaminin aktif metabolitlerine dönüşmemesi

a.Kronik karaciğer ve böbrek hastalığı

b.Stronsiyon ve alüminyum zehirlenmeleri

3.D vitaminine bağlı rikets

4.D vitaminine dirençli rikets

### *B. Fosfopenik Rikets*

1.Fosfat yetersizliğine bağlı

A-Besinlerle yetersiz alım

B-Düşük doğum ağırlıklı infantlar

C-Parenteral hiperalimentasyon

2.Hiperfosfatüriye bağlı

A-Ailevi hipofosfatemik rikets

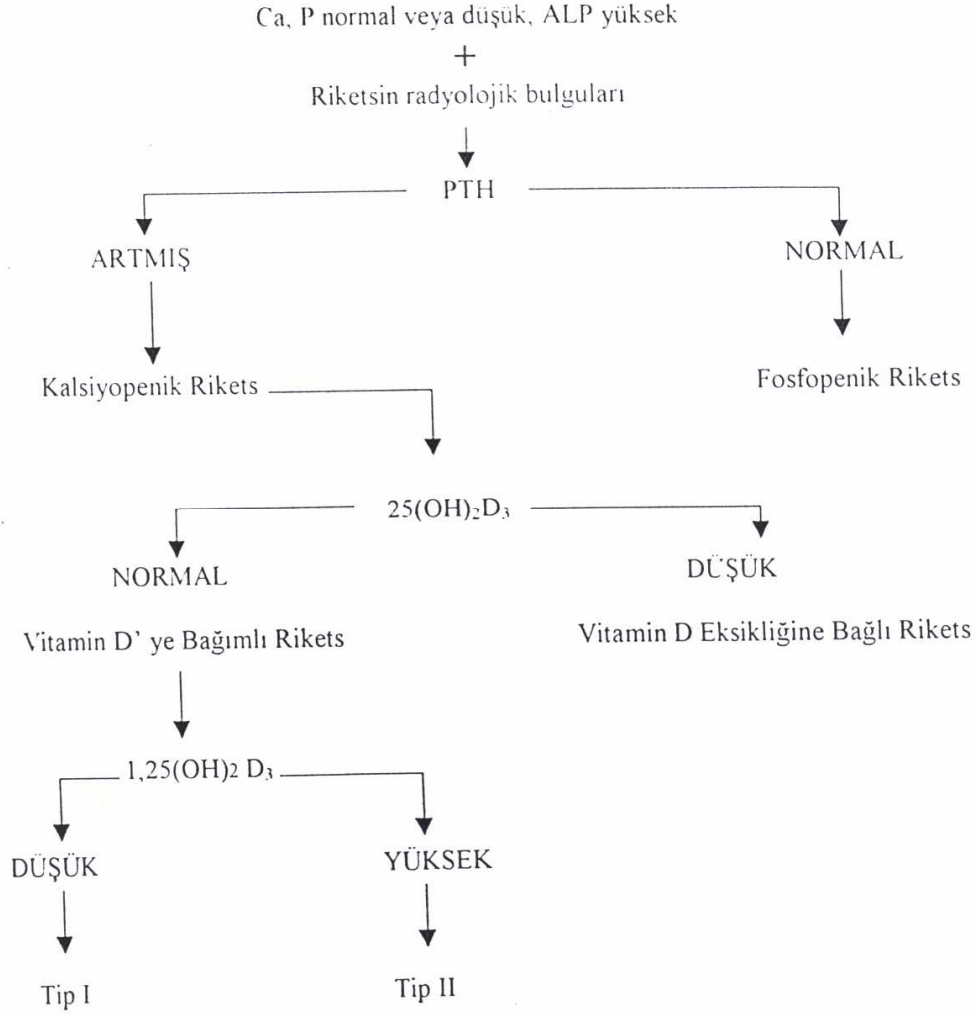
B-Hiperkalsiüri ile giden herediter hipofosfatemik rikets

C-Renal tübüler asidoz

a. Primer

b. Fankoni sendromu

D-Tümör-induced hipofosfatemik rikets



**Şekil 4. Laboratuvar Bulguları ile Riketsin Tiplerinin Ayırıcı Tanısı**

### **Klinik bulgular**

Rikets bulguları, çocukluk çağında genellikle doğumu takip eden ilk iki-üç aydan sonra görülür. Bununla beraber osteomalazik anne bebeklerinde hastalık daha önceki aylarda da başlayabilir. Vitamin D, kalsiyum ve P depoları yetersiz olarak doğdukları ve miadında doğan bebeklere göre daha hızlı büyüme gösterdikleri için, prematür bebeklerde rikets bulguları ilk aylarda belirebilir.

Riketsin ilk kemik bulguları, hayatın ilk aylarında vücudun diğer kemiklerine göre daha hızlı büyüme gösteren kafatası ve göğüs kafesi kemiklerinde gözlenir.

Hastalığın en erken bulgulardan biri, sağlıklı çocuklarda da üç aya kadar tespit edilebilen, *kraniotabestir*. Kafa kemikleri yumuşak olduğundan sürekli sırt üstü yatırılan riketsli çocukların oksipital bölgesinde *brakiosefali* olarak adlandırılan bir düzleşme olabilir. Brakiosefali ve çıkık alın birlikte olunca kafa dört köşe görünüm alır. Buna “*caput quadratum*” denilir. Ön fontanel normalden daha geniştir ve iki yaşına kadar kapanmayabilir. Başta terleme, diğer bir dikkat çekici bulgudur. Riketsli hastalarda zamanla anormal osteoid dokunun tabula eksternada artması kafa kemiklerinin orta kısımlarını kalınlaştırabilir. Uzaktan bakıldığı zaman baş nateslerin görünümüne benzediğinden bu görünüme “*caput natiforme*”denilir.

Kostaların kemik-kıkırdak bileşim yerlerinde mineralize olmayan osteoid dokunun artmasına bağlı genişleme sonucu “*chapelet costale veya raşitik rosary*” denilen çıkıntılar oluşabilir. Riketsin erken bulgularındandır. Kostaların yumuşaklığı nedeniyle diyafragmanın yapıştığı bölgelere göğüs duvarında içeriye enine oluk şeklinde çökme gelişebilir. Buna “*Harrison oluğu*” denilir. Ayrıca ağır vakalarda, pektus ekskavatus, pektus karinatus, kifoz, lordoz ve skolyoz gibi sternum ve vertebral kolonda değişiklikler görülebilir.

El ve ayak bileklerinde gözle görülebilen veya palpasyonla hissedilebilen genişlemeler gözlenebilir. Erken bulgulardan biridir. Bir yaşından sonra bacaklardaki büyüme hızlanır ve vücut ağırlığının da etkisi ile alt ekstremitelerde şekil bozuklukları belirginleşir. Bunların başlıcaları genu varum (bow leg). genu valgum (knock knee) ve koksa vara’dır.

Pelvis girişinde promontoriumun, çıkımında ise sakrum ve koksiksin distal parçalarının öne doğru yer değiştirmesi sonucu pelvik darlıklar oluşabilir. Bu deformite kız çocukların ileriki yaşlarında doğum eylemi esnasında problemlere yol açabilir.

Rikette dişlerde de önemli değişiklikler olabilir. Süt dişlerin çıkmasında gecikme ve kalıcı dişlerde şekil bozuklukları gözlenebilir. Mine tabakasında nokta ve çizgi şeklinde girintiler de oluşabilir.

Kalsiyum, sinir ve kas işlevleri için de gerekli olduğundan riketsli çocuklarda tetani, konvülsiyon ve özellikle hipofosfatemi ile ilgili kas zayıflığı görülür. Ağır

riketsli çocukların ayakta durma ve yürümeleeri gecikebilir. Karın, mide ve barsak kaslarının zayıflığı nedeniyle sıklıkla kabızlık gözlenir (15).

Vitamin D, interlökin sentezi ve  $T_{H17}$  oranını artırır. Vitamin D reseptörleri monosit ve T lenfositlerde vardır. Riketsli hastalarda hücrenel ve humoral immünitedeki bozukluklar yanı sıra bu vakalarda oluşan göğüs kafesi deformiteleri nedeniyle akciğer enfeksiyonlarına sık rastlanır (1,30,31). İshal de sık gözlenen diğere bir bulgudur. Taneli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gastroenteritle başvuran hastalarda rikets oranı %16 bulunmuştur (32).

Vitamin D eksikliğine bağılı rikets vakalarında vitamin D tedavisi ile geriye dönüşlü myelofibrozis olabilmektedir (33).

Vitamin D tedavisi ile kalp yetmezliği düzelen, konjestif kalp yetmezliği eşlik eden ağır riketsli bir vakada kalp yetmezliğinin hipokalsemiye bağılı olabileceğı bildirilmiştir (34).

### Laboratuvar bulguları

Tablo 6’da görüldüğü gibi rikets biyokimyasal değışikliklere göre üç evreye ayrılır:

**Tablo 6. Laboratuvar Bulgulara Göre Riketsin Evrelendirilmesi**

Riketsin Dönemleri	Serum						idrar		
	Ca	P	ALP	Mg	cAMP	PTH	P	cAMP	aa’ürü
I	↓	N	N↑	N	N↑	N↑	N	N↑	N
II	N↓	↓	↑	N	↑↑	↑	↑	↑	↑
III	↓↓	↓↓	↑↑	↓	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑

**I.Dönem:** Vitamin D eksikliği nedeniyle Ca'un barsaklardan emilememesi sonucu hipokalsemi gelişir. Buna karşılık böbreklerde fosfat tutulumunun etkilenmemesi nedeniyle serum P düzeyi normal sınırlarda kalır. Kemikteki mineralizasyon yetersizliği ve artmış <<turnover>>, serumda ALP aktivitesinin ve üriner hidroksiprolin/Cr seviyesinin artmasına neden olur (1).

Bu dönemde oluşan hipokalsemi genellikle geçicidir ve sekonder hiperparatiroidizm gelişmesiyle birlikte bu dönemdeki hipokalsemi birkaç gün içerisinde normal sınırlara gelir. Nadiren, genellikle de 2-9 aylık infantlarda hipokalsemi uzun sürebilir. Bunun muhtemel nedeni olarak hipokalsemiye karşı paratiroid bezin yeterince cevap vermemesi (rölatif hipoparatiroidizm) gösterilmektedir (7).

**II. Dönem:**Gelişen sekonder hiperparatiroidi, Ca'un kemiklerden rezorpsiyonunu ve böbreklerden reabsorpsiyonu arttırarak serum Ca düzeyini normale getirir. Artmış PTH'un böbrek üzerindeki etkisi ile idrarla Patılımı artar ve serum P düzeyi düşer. ALP aktivitesindeki yükseklik daha da artmış olarak devam eder (7).

**III.Dönem:**Yüksek PTH düzeylerine rağmen, bu evrede kemik dokuda PTH'a duyarsızlık gelişme nedeniyle yeniden hipokalsemi gelişir. Vitamin D eksikliği, hipokalsemi veya henüz aydınlanmayan diğer sebeplerden ötürü PTH'un böbrek tübülüs hücrelerine olan etkisinde de bir duyarsızlık gelişebilir, ancak yüksek PTH sekresyonu sayesinde bu duyarsızlık etkisi görülmez (7). Bu dönemde serum P düzeyindeki düşüklük belirginleşir, ALP aktivitesindeki yükseklik ise artarak devam eder. Bu evrede serum Mg düzeylerinde düşme gözlenebilir (1.35). düşük Ca ve P düzeylerinin ve sekonder hiperparatiroidinin devam ettiği bu dönemde kemik değişiklikleri oldukça şiddetlidir.

PTH düzeyinin artışı; idrarla cAMP atılımında artma yanı sıra, ve glisin, serin, treonin, tirozin, glutamin, lizin ve histidin artışı ile karakterize amino asidüriye de neden olur.

Serum osteokalsin düzeyinin tespiti kalsiyopenik riketste iyi bir diagnostik marker değildir. Çünkü bu kemik proteini miktarı vitamin D durumuna bağlıdır ve rikets vakalarında artmış osteoblastik aktiviteye rağmen düşük-normal olabilir.

Bununla birlikte, tedavi esnasında serum osteokalsinin düzeyinin artması kemik mineralizasyonunun ve başarılı bir tedavinin erken bir göstergesi olabilir (4).

Nütrisyonel rikets tanısında en önemli laboratuvar göstergesinden birisi serum 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi düşüklüğüdür. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi ise bu kadar düşük olmasa da, sekonder hiperparatiroidiyi önleyecek kadar yüksek değildir; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi normal veya artmış da bulunabilir. 24,25(OH)D düşük ya da normaldir.

Riketse bağlı myelofibrozis gelişmiş vakalarda hepatosplenomegali, anemi ve tipik kemik iliği biyopsi bulguları geliştiği gibi, immün sistem bozuklukları da saptanabilir.

### **Radyolojik bulgular**

Klinik ve laboratuvar bulgularından haftalar sonra radyolojik bulgular oluşmaktadır. Erken belirtiler büyümenin hızlı olduğu uzun kemiğin epifizo-metafizer bölgelerinde gözlenir. Bu nedenle riketsin radyolojik tanısı için en uygun bölge el-el bileğidir: Tedavi edilmeyen rikets vakalarında demonstratif radyolojik bulgular: metafizer genişleme, kadehe benzer şekilde çanaklaşma, distal uçlarda düzensizlik (fırçalaşma) ve kalsifiye olmadığından dolayı diafiz ile epifiz arası mesafede artmalıdır (1.36). Epifiz ya çok küçük ya da hiç görülmez.

Birkaç hafta sonra diafizlerde demineralizasyon gelişir. Bazen horizontal keskin kenarlı radyolüsent bantlar oluşur (Milkman'ın pseudofraktürleri). Demineralizasyon yassı kemiklerde, tarsal ve karpal kemikler ile epifizlerin ossifikasyon merkezlerinde de gözlenebilir.

Kemiklerdeki yaygın dekalsifikasyon sonucu patolojik kırıklar ve yer yer kallus oluşumu görülebilir. Çekilen akciğer grafisinde kosta uçlarında genişleme ve konkavlaşma yanı sıra raşitik pnömopati bulguları da saptanabilir (1).

Riketsin iyileşmesi radyolojik olarak izlenebilir. Önce uzun kemiklerin distal ucunda radyolüsent bir bant oluşur. Buna provizyonel zon adı verilir. Daha sonra diafize doğru ossifikasyon tamamlanır, metafizer düzensizlikler ve lateral çıkıntılar kaybolur. En sonunda da diafizde supperiostal rezorbe olan mineral tekrar yerine konur.

## **Tedavi**

Nutrisyonel rikets tedavisinin amacı biyokimyasal, radyolojik ve klinik bulguları düzeltmek ve tükenmiş D vitamini depolarını yerine koymaktır. Bu amaçlara yönelik olarak tedavide aktif olmayan D vitamini kullanılmalıdır. Tedaviyle ilgili tartışmalar D vitamini dozu ve süresi ile hangi hastalara Ca verileceği noktalarında toplanmaktadır. Genel olarak tedavide 2 yöntem tercih edilmektedir. İlki 4-6 hafta süreyle 1.000-10.000 IU/gün D vitamini verilmesi şeklindedir. İkinci yaklaşım ise 300.000-600.000 IU D vitamininin tek ya da bölünmüş dozlarda oral ya da parenteral verilmesine dayanmaktadır (60). Her iki tedavi yöntemi ile birlikte kalsiyum verilme gereksinimi ayrıca tartışma konusudur.

### **Aşağıda bu tedavi yaklaşımları ile ilgili tartışmalar özetlenmiştir:**

**1-Rikets tanısı alan hastalara bir günde tek ya da bölünmüş dozlarda yüksek doz D vitamini verilmesi “stosstherapy” olarak isimlendirilmektedir. Ve bu yöntemin önerdiği araştırma Laurence Finberg tarafından 1994’de yayımlanmıştır (60). Finberg, “stosstherapy”nin Avrupa’da hem rikets tedavisinde hem de önlenmesinde uzun süredir kullanılan bir yöntem olmasından yola çıkarak rikets tanısı alan yaşları 5-19 ay çıkararak arasındaki (3 hasta 6 aydan küçüktür) 42 hastaya 600.000 Vitamin D2’yi 2 saat arayla 6 dozda oral vermiş ve daha sonra hastaları izlemiştir. Hipokalsemisi olan hastalara ayrıca günde 1000 mg olacak şekilde kalsiyum verilmiştir. Hastalardan 4-7 gün sonra Ca, P tayini;10-14 gün sonra da radyolojik değerlendirme yapılmış ve hastalar ALP normale dönünceye kadar izlenmiştir. Finberg’in protokolünde yaşlarına bakılmaksızın bütün hastalara 600.000 IU D vitamini verilmiş, hipokalsemik hastalara yüksek doz D vitamini verilmesine karşın kalsiyum eklenmiştir. Finberg’in verilerine göre hastaların hiçbirinde hipokalsemi ve hiperkalsemi meydana gelmemiş; 4-7 gün sonra biyokimyasal, 10-14 gün sonra radyolojik iyileşme izlenmiş, ALP aktiviteleri 6-**

12 hafta sonra normale dönmüştür. Sonuç olarak Finberg rikets tanısı kesinleşmiş hastalarda 'stosstherapy' ile çabuk iyileşme sağlandığını, 600.000IU D vitaminin hem riketsin iyileşmesini sağladığını hem de en az 3 ay yetecek miktarda D vitamini deposu yarattığını (bu nedenle 'stosstherapy'den 3 ay sonra 400 IU D vitamini verilmesi uygun olacaktır), erken düzelme nedeniyle hipofofatemik riketsle ayırıcı tanının daha erken yapabildiğini belirterek rikets tedavisinde bu yöntemin tercih edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Finberg aynı yazıda, sekonder hiperparatiroidizme karşın hipokalsemi görülmesini D vitamini yetersizliği nedeniyle kemiklerde meydana gelen PTH cevapsızlığına bağlanmış, ayrıca düşük dozlarda verilen D vitaminin PO4 düzeyinde ani artışa ve dolayısıyla kemiklere hızlı kalsiyum ve fosfor çökmesine yol açarak hipokalsemi riskini artırabileceğine dikkat çekmiştir.

**2-**Finberg'in bu yazısı ile 'stosstherapy', riketsin rutin tedavisinin bir parçası olmuştur. Kısa süre önce yayımlanan "ESPE Kemik Sağlığı Grubu" konsensus raporunda da literatür verileri tartışıldıktan sonra varılan kararda 'stosstherapy' 300.000 IU dozunda önerilmekte, ishal ya da malabsorbsiyon durumlarında parenteral yolun tercih edilebileceği belirtilmektedir . Aynı yazıda hipokalsemiyi önlemek için (hızlı mineralizasyon ve "hungry bone syndrome" nedeniyle) 2 hafta süre kalsiyum verilmesi önerilmektedir. bazı uzmanlar, tek doz 600.000 IU yerine ayda 10.000-50.000 IU 3 ay 6 ay D vitamini enjeksiyonu önermektedir (60).

**3-** Finberg'in çalışmasından önce Kuveyt'te yapılan bir başka çalışmada 600.000 IU kas içine D vitamini tedavisi ile günde 2000 IU 4 hafta oral D vitamini tedavi seçeneği karşılaştırılmış ve 600.000 IU D vitamini alan grupta D vitamini intoksikasyonuna rastlanmamıştır (60). Aynı çalışmada uzun süreli tedavide uyum sorunları nedeniyle tatminkar bir başarı elde edilemediği vurgulanmıştır.

**4-**Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada 300.000 IU oral, 300.000 IU kas içine ve 600.000 IU oral olmak üzere 3 tedavi seçeneği karşılaştırılmış ve 600.000 IU oral D vitamini verilen grupta %30 oranında hiperkalsemi rapor edilmiştir (27). Bu çalışmadaki tedavi seçeneklerinin sonuçları Tablo 7'de gösterilmiştir.

**5-**Uzun süreli D vitamini tedavisi konusunda farklı doz ve süreler önerilmektedir. NJ Shav arkadaşları 6 aydan küçük bebeklerde 3.000 IU, 6 aydan

büyüklerde 6.000 IU D vitaminin 6-16 hafta süre verilmesini , TA Joiner ve arkadaşları 600-1000IU D vitaminin ALP ve iskelet deformiteleri normale dönünceye kadar verilmesini , Allen Root ise 1.000-2.000 IU D vitamininin birkaç hafta verilmesini önermektedir. Özellikle hipokalsemik olanlar olmak üzere genel olarak uzun süreli tedavi ile birlikte 50-100 mg/kg elementler kalsiyum verilmesi önerilmektedir.(60).

**6-D** vitamininin yarı ömrü 20-30 gün, 25(OH)D'nin yarı ömrü 20gün olduğundan 'stosstherapy' ile en önemli tedirginlik D vitamini intoksikasyonundan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte D vitamini intoksikasyonu olguları genellikle rikets tanısı kesin olmayan hastalara yüksek doz D vitamini verilmesinden kaynaklanmaktadır. D vitamini yetersizliği olan hastada 25(OH)D düzeyleri çok düşüktür ve D vitamini yüksek doz verilince yağ dokusunda depolanarak gerektiği kadar metabolize olacaktır. Bu nedenle 300.000 IU d vitamininin hızla 25(OH)D'ye dönüşüp intoksikasyon yaratması mümkün değildir. Kaldı ki serum 25(OH)D düzeyi normale dönünce PTH aktivitesi ile birlikte 1,25(OH)2D düzeyi normale dönecek ve kemiklerden kalsiyum mobilizasyon süreci hızla inhibe olacaktır.

**7-Malnütrisyon ve riketsin birlikte olduğu çocuklarda D vitamini dozu ve tedavi süresi tam açıklık kazanamamıştır.** Ülkemizde yapılan bir çalışmada malnütrisyonu olmayan riketsli çocuklarda tek doz 600.000 IU D vitamini ile 4 hafta sonra radyolojik olarak tam bir düzelme saptanmasına karşın malnütrisyon ve riketsi olan çocuklarda tedavinin 4. haftasında radyolojik olarak bir düzelme saptanmamış ve ikinci bir 600.000 IU D vitamini dozuna gereksinim duyulmuştur (53). Aynı çalışmada malnütrisyonla birlikte rikets olan çocuklarda malnütrisyon derecesi arttıkça hem radyolojik düzelme süresinin uzadığı, hem de tedavi için gerekli D vitamini dozunun arttığına dikkat çekilmiştir.

**8-Hipokalsemi başlayan hastalarda D vitamini yetersizliği tedavisi yapılmasına karşın hipokalsemi düzelmezse, hipomagnezemi olasılığı da düşünölmelidir.**

Yukarıdaki bilgilerin ışığında nutrisyonel rikets tedavisinde düşük doz ve uzun süreli tedavinin özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde uyum sorunlarından dolayı etkin bir tedavi sağlamayabileceği; 600.000 IU İle tedavinin ise

özellikle erken yaştaki rikets olgularında hiperkalsemiye yol açabilmesi riski nedeniyle, bu tedavinin ancak seçilmiş olgularda kullanılmasının daha uygun olacağı düşüncesindeyiz .

Günümüzde D vitamini yetersizliğine bağlı rikets tedavisinde;1-2 hafta süre ile 50-100 mg/kg/ gün elementler kalsiyum sağlayabilecek eş zamanlı kalsiyum tedavisi ile birlikte, 300.000 IU ‘stosstherapy’ PO D vitamini tedavisinin en uygun tedavi seçeneği olacağı düşüncesindeyiz.

Ağır olgularda, 2 hafta sonra özellikle radyolojik ve laboratuvar olarak yapılacak ikinci bir değerlendirmeden sonra, yeterli yanıt elde edilemeyen olgularda2. bir doz (300.000U) verilebilir.

Sonuç olarak günümüzde D vitamini yetersizliğine bağlı rikets tedavisinde başta 300.000 IU ‘stosstherapy’ olmak üzere çeşitli seçeneklerin hepsi uygundur. Bütün olay tedavi verilecek hastaların rikets tanısından emin olunması ve hastaların biyokimyasal bulgularının izlenmesidir.

**Tablo 7. Vitamin D yetersizliğine bağlı rikets tedavisinde farklı tedavi seçeneklerinin etkisi (27). (Tedavi öncesi ve tedaviden 4 hafta sonraki değişiklikler görülmektedir).**

.	300.000 IU PO	300.000 IU IM	600.000 IU PO
$\Delta$ BMD(mg/cm <sup>3</sup> )	27,4± 22,0	34,3± ,6,0	51,9± 18,0
$\Delta$ Alkp (U/L)	166± 131	239± 123	378± 354
$\Delta$ Ca (mg/dl)	1,7± 1,6	2,1± 2,0	3,3± 2,6
$\Delta$ 25 (OH)D	18,0± 5.1	20,2± 6,2	24,8± 10,4
pth (PG/ML)	30,1± 18,2	34,4± 14,4	36,8± 20,8
Hiperkalsemi	Yok	Yok	3/10

## Prognoz

D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, hipokalsemik nöbet, kardiyomiyopati ve raşitik pnömopati gibi yaşamı tehdit eden sorunlara yol açmakla birlikte tedaviye yanıtı iyi olan bir hastalıktır. Yeterli D vitamini ve kalsiyum tedavisi ile birkaç gün içinde iyileşme başlar, ama kemiklerdeki metabolik bozuklukların tam olarak düzelmesi aylar sürebilmektedir. Örneğin rikets tedavi edilmiş olsa bile çocuklar geç yürümekte ya da fontanelleri geç kapanabilmektedir. Kemiklerdeki şiddetli eğrilmeler cerrahi girişime gerek kalmadan yıllar içinde düzelmektedir. Bununla birlikte ilerlemiş olgularda üst ekstremitelerdeki kavislenme, göğüs deformitesi, raşitik pelvis, ve boy kısalığı gibi bulgular kalıcı olabilmektedir.

Riketste kemiğin dayanma gücünü sağlayan inorganik kısmı azaldığı için en fazla yük binen kısımlarda deformite olur. Deformiteler büyük çoğunlukla tedavi sonrası kendiliğinden iyileştiğinden nutrisyonel riketste ortopedik tedavi ender olarak gerekir. Cerrahi tedavi daha çok hipofosfatemik rikets olgularında gerekli olmaktadır. Nutrisyonel riketste seyrek olarak hasta açılmal deformiteler nedeniyle artan ağrılardan yakınuyorsa ortopedik tedavi endikasyonu doğabilir. Riketsin ortezle tedavisinde başarı sağlanamamıştır. Tedavide osteotomiler ile alt ekstremitenin mekanik akısını düzeltmek gerekebilir. Dizin varus deformitesi riketste cerrahi olarak en sık düzeltilen deformitedir ve aşırı varus nedeniyle kollateral bağların zorlanıp aşırı ağrı yapması nedeniyle endikasyon konabilir (61). Tıbbi tedavideki rikets hastalarının ameliyat sonrası immobilizasyon süresince serum kalsiyumunda ani artışlar olabileceğinden ameliyat öncesi D vitamini alımının durdurulması düşünülmelidir. Ameliyat tekniklerinden erken mobilizasyon yapılabilecekler seçilmeli ve en kısa zamanda aktif hareketlere başlanıp hastalar hareketli hale getirilmelidir. Bu aşamada D vitaminine tekrar başlanmalıdır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma, Şubat 2006 ile Eylül 2006 tarihleri arasında Dr.Sadi konuk Eğitim ve Araştırma hastanesi Çocuk Polikliğine çeşitli yakınmalarla başvuran 3-36 ay arası 100 çocuk, D vitamini eksikliğine bağlı rikets yönünden incelendi.

Uzun süre antikonvulsiyon tedavi almış olanlar, kronik karaciğer veya böbrek hastalıkları ve malabsorbsiyonu olan vakalar çalışma kapsamına alınmadı. Vakaların hiçbirinde daha önce tedavi amaçlı D vitamini kullanma öyküsü yoktu.

Her çocuğun hastaneye getirilme nedeni, diğer sistemler ile ilgili yakınmaları, ailenin sosyo-ekonomik durumu, anne sütü ile beslenme ve profilaktik D vitamini kullanmayı içeren detaylı öyküleri alındıktan sonra, fizik muayeneleri yapıldı.

Her çocukta klinik olarak; kraniotabes, raşitik tespah, diş çıkarmada gecikme, bacak deformitesi ve fontanelin durumu araştırıldı.

Her çocuktan biyokimyasal tetkik olarak serum total kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri, radyolojik tetkik olarak da iki yönlü el-bilek grafisi istendi.

Serum total kalsiyum düzeyi İon selective Electrode metodu ile ölçüldü (Beckman synchron LX20 cihazı kullanıldı). Serum total kalsiyum normal değeri 9-11 mg/dl olarak kabul edildi.

Serum fosfor düzeyi phosshomolybdate metodu ile fotometrik ölçüldü (Beckman Synchron LX20 cihazı kullanıldı). Serum fosfor düzeyinin çocukta normal değeri 4.0-7.0 mg/dl olarak kabul edildi.

Serum alkalen fosfataz aktivitesi Aminometylpropanol Buffer metodu ile fotometrik olarak ölçüldü ( Beckman Synchron LX20 cihazı kullanıldı). Kan alkalen fosfataz aktivitesinin çocukta normal değeri 105-210 IU/l olarak kabul edildi.

Olgularımıza hastanemiz radyoloji kliniğinde 40 KV 0.05 sn,4 mAS dozunda x-ray verilerek iki yönlü el-bilek grafisi çekildi.

El-bilek grafilerinde radius ve ulna distalinde kadehleşme, fırçalaşma ve metafizlerde genişleme rikets için karakteristik radyolojik bulgu olarak kabul edildi.

Kalsifiye olmamış ve düzensiz dizilmiş kıkırdak hücreleri tarafından doldurulan metafizler radyolüsent göründüklerinden radyografilerde diafiz ile epifiz arasındaki mesafede artış, radius dış kenarındaki çift konturlu görünüm ve kemiklerin osteoformik görünümünde rikets lehinde radyolojik bulgular olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma Şubat 2006 ile Eylül 2006 tarihleri arasında Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Çocuk Hastalıkları Kliniğinde yaşları 3 ay ile 36 ay arasında değişmekte olan toplam 101 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı  $14,67 \pm 9,37$  aydır. Olguların %51,5'i kadın; % 48,5'i erkektir.

*Tablo 8: Olguların tanımlayıcı özelliklerine göre dağılımı*

	Minimum-Maksimum	Ortalama $\pm$ SD
Yaş (ay)	3-36	$14,67 \pm 9,37$
Kalsiyum	7,60-11,3 mg/dl	$9,80 \pm 0,55$
Fosfor	0,43-10 mg/dl	$4,86 \pm 1,09$
Alkale fosfataz	81-3152 IU/l	$252,73 \pm 329,38$
<b>Cinsiyet</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Kız</b>	52	51,5
<b>Erkek</b>	49	48,5

Çalışmaya alınan olguların total kalsiyum düzeyleri 7,60 ile 11,30 mg/dl arasında değişmekte olup ortalaması  $9,80 \pm 0,55$  mg/dl; fosfor düzeyi 7,60 ile 77,3 mg/dl arasında değişmekte olup ortalaması  $4,86 \pm 1,09$  mg/dl; alkale fosfataz düzeyi 81 ile 3152 IU/L arasında değişmekte olup ortalama  $252,73 \pm 329,38$  IU/L'dir.

**Tablo 9: Olguların aldıkları klinik tanılara göre dağılımı**

<i>Klinik tanı</i>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Yok</b>	93	92,0
<b>Kraniotabes</b>	1	1,0
<b>Raşitik tespah</b>	2	2,0
<b>Geniş fontanel</b>	1	1,0
<b>Kraniotabes+raşitik tespah</b>	1	1,0
<b>Kraniotabes+raşitik tespah+geniş fontanel</b>	1	1,0
<b>Geniş fontanel+raşitik tespah</b>	1	1,0
<b>X bacak</b>	1	1,0
<b>Toplam</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

Klinik tanısı olmayan %92,0 olgu mevcuttur; Sadece raşitik tespah olan % 2 olgu mevcuttur. Kraniotabes; kraniotabes+raşitik tespah; kraniotabes + raşitik tespah + geniş fontanel; geniş fontanel; geniş fontanel+raşitik tespah ve X bacak olan 1'er (%1,0) olgu vardır.

**Tablo 10: El grafisi, beslenme yöntemi, Vitamin kullanma durumu ve kundaklamaya göre olguların dağılımı**

		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>El grafisi</b>	<b>Normal</b>	93	92,1
	<b>Rikets</b>	8	7,9
<b>Beslenme durumu</b>	<b>Anne sütü</b>	59	58,4
	<b>Anne sütü+Mama+Ek gıda</b>	36	35,6
	<b>Mama+Ek gıda</b>	6	5,9
<b>D Vitamin kullanımı</b>	<b>Var</b>	88	87,1
	<b>Yok</b>	13	12,9
<b>Kundak yapma</b>	<b>Evet</b>	8	7,9
	<b>Hayır</b>	93	92,1

Olguların % 92,1'i el grafisi normal; % 7,9'unda ise rikets tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların % 58,4'ü sadece anne sütü ile; % 35,6'sı anne

sütü+mama+ek gıda ile ve % 5,9'u sadece mama+ek gıda ile beslenmektedir. Yine olguların %87,1'inde D vitamini kullanımı görülmektedir. Kundak yapımı ise olguların sadece %7,9'unda mevcuttur.

**Tablo 11: Cinsiyetlere göre kalsiyum, fosfor, alkale fosfataz değerlendirilmesi**

	Cinsiyet		Test ist; p
	Kız Ort±SD (Medyan)	Erkek Ort±SD (Medyan)	
<b>Kalsiyum</b>	9,79±0,55 (9,90)	9,82±0,55 (9,90)	<b>U:1147,5</b> <b>p:0,389</b>
<b>Fosfor</b>	4,90±1,19 (4,90)	4,81±0,98 (5,10)	<b>U:1263,0</b> <b>p:0,940</b>
<b>Alkale fosfataz</b>	269,76±423,91 (196,5)	234,65±185,60 (190,0)	<b>U:1251,0</b> <b>p:0,876</b>

*U: Mann Whitney U test*

Cinsiyetlere göre kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ). Cinsiyetlere göre fosfor düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Alkale fosfataz ölçümleri de cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 12: Beslenme durumuna göre kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz değerlendirmesi**

	Beslenme Durumu			
	Anne Sütü Ort±SD (Medyan)	AS+Mama+Ek gıda Ort±SD (Medyan)	Mama+Ek gıda Ort±SD (Medyan)	
<b>Kalsiyum</b>	9,68±0,53 (9,80)	9,98±0,57 (10,0)	9,88±0,23 (9,85)	<b>KW:6,858</b> <b>p:0,032*</b>
<b>Fosfor</b>	4,55±1,12 (4,80)	5,24±0,94 (5,10)	5,61±0,63 (5,70)	<b>KW:13,732</b> <b>p:0,001**</b>
<b>Alkalen fosfataz</b>	295,3±424,9 (186,0)	186,9±52,4 (187,5)	228,3±49,3 (207,0)	<b>KW:2,623</b> <b>p:0,269</b>

KW: Kruskal Wallis Test

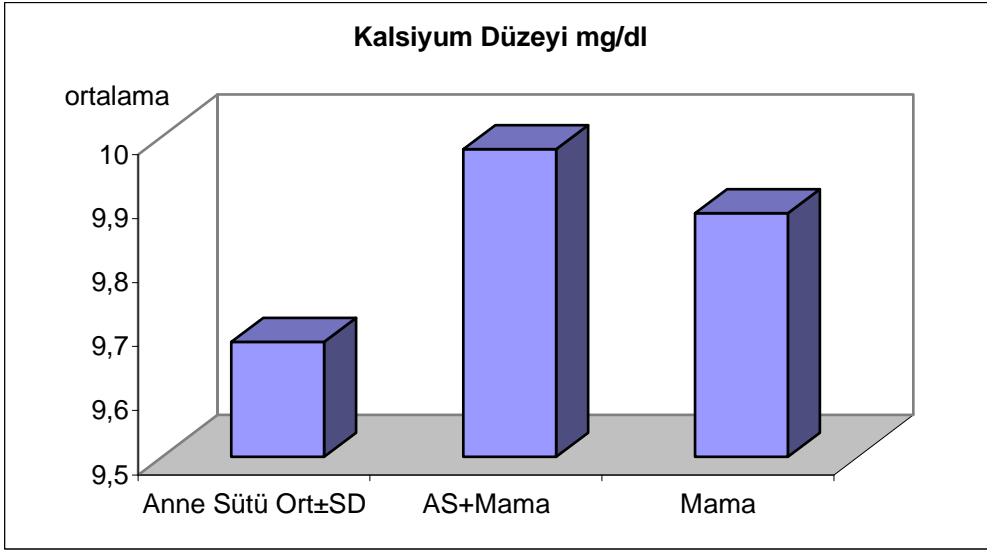
\*p<0,05 anlamlı

\*\* p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

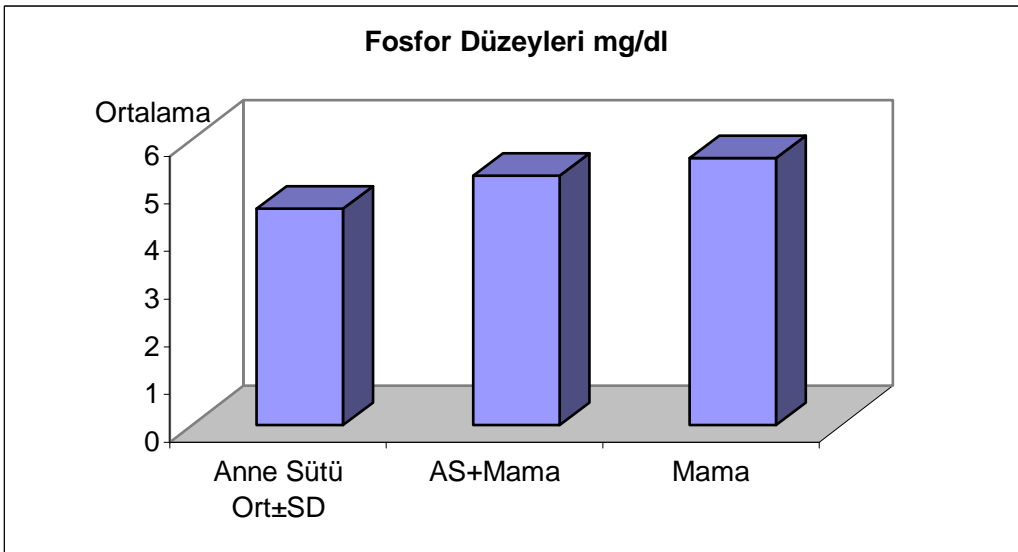
Beslenme durumlarına göre kalsiyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (p<0,05). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını ise Mann Whitney U testi ile değerlendirdiğimizde; sadece anne sütü alan olguların kalsiyum düzeyi anne sütü+mama+ek gıda şeklinde beslenen olgulara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (U:729,0; p:0,01). Sadece anne sütü ile beslenen ile sadece mama ile beslenen olguların kalsiyum değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05); anne sütü+mama+ek gıda ile beslenenler ile mama+ek gıda ile beslenenlerin kalsiyum düzeyleri arasında da anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Beslenme durumlarına göre fosfor ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık görülmektedir (p<0,01). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına baktığımızda ise; sadece anne sütü alan olguların fosfor düzeyleri anne sütü+mama+ek gıda şeklinde beslenen olgulara ve mama+ek gıda ile beslenen olgulara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (U:685,5; U:59,5; p<0,01). Anne sütü+mama+ek gıda ile beslenenler ile mama+ek gıda ile beslenenlerin fosfor düzeyleri arasında da anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Beslenme durumlarına göre alkalen fosfataz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).



*Şekil 5: Beslenme durumuna göre kalsiyum düzeyleri dağılımı*



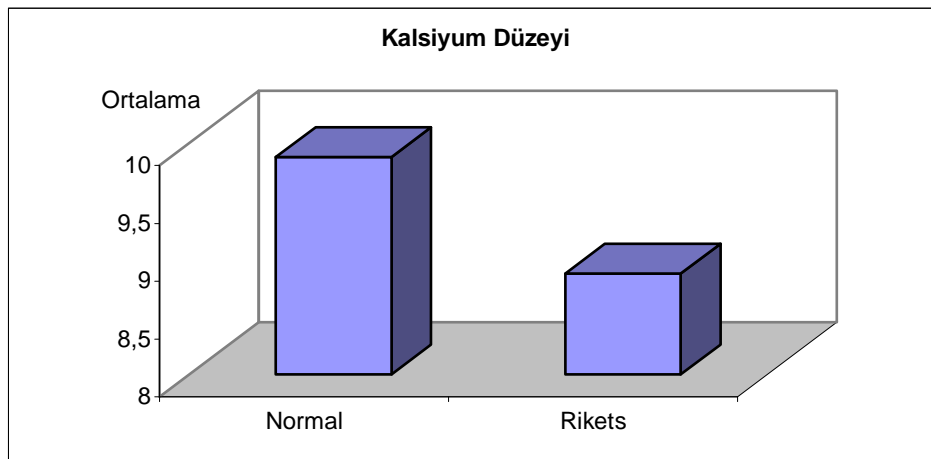
*Şekil 6: Beslenme durumuna göre fosfor düzeyleri dağılımı*

**Tablo 13: El grafisine göre kalsiyum, fosfor, alkale fosfataz değerlendirmesi**

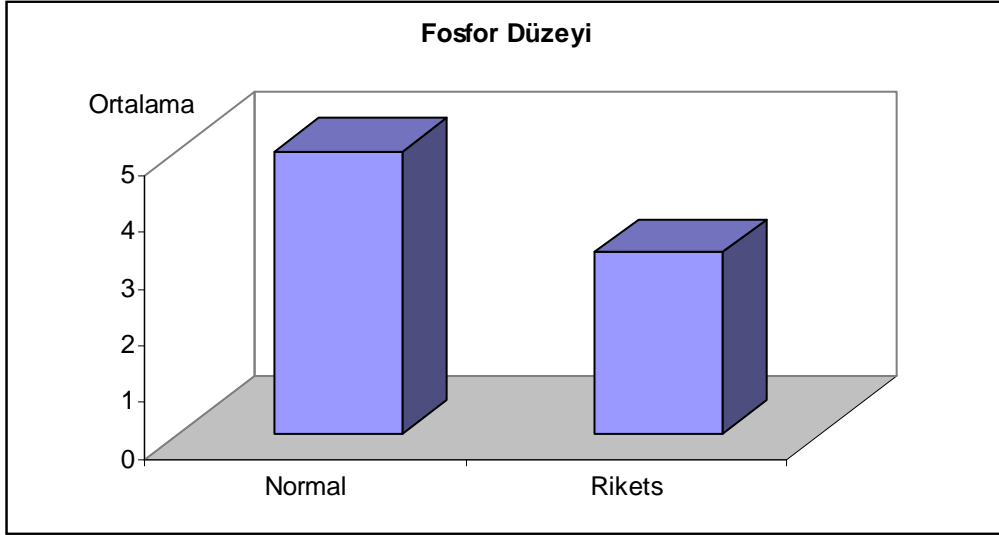
<b>El Grafisi</b>			
	<b>Normal</b>	<b>Rikets</b>	<b>Test ist; p</b>
	<b>Ort±SD</b>	<b>Ort±SD</b>	
	<b>(Medyan)</b>	<b>(Medyan)</b>	
<b>Kalsiyum</b>	9,88±0,45 (9,90)	8,87±0,72 (9,05)	<b>U:66,0</b> <b>p:0,001**</b>
<b>Fosfor</b>	5,00±0,89 (5,00)	3,21±1,82 (2,70)	<b>U:159,5</b> <b>p:0,007**</b>
<b>Alkale fosfataz</b>	193,2±59,8 (186,0)	944,5±953,3 (683,0)	<b>U:83,5</b> <b>p:0,001**</b>

U: Mann Whitney U test      \*\*p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

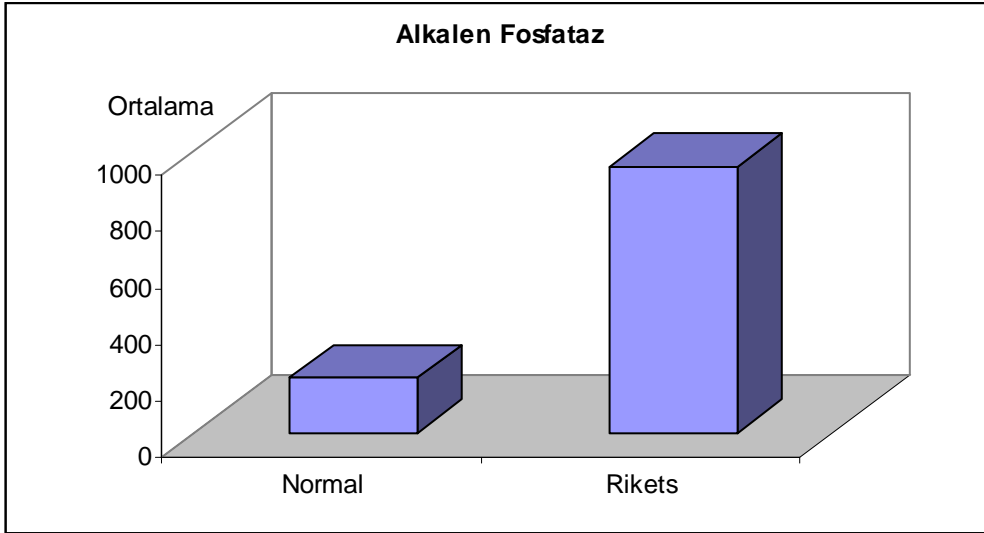
El grafisi normal olan olguların kalsiyum düzeyleri rikets olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p<0,01). El grafisi normal olguların fosfor düzeyleri de rikets olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (p<0,01). Alkale fosfataz ölçümlerinde ise rikets olan olguların ölçümleri anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,01).



**Şekil 7: El grafisine göre kalsiyum düzeyleri dağılımı**



*Şekil 8: El grafisine göre fosfor düzeyleri dağılımı*



*Şekil 9: El grafisinde alkale fosfat dağılımı*

**Tablo 14: El grafisine göre cinsiyet, D vit, beslenme durumu ve kundak değerlendirmesi**

		El Grafisi		Test ist; p
		Normal n (%)	Normal Değil n (%)	
Cinsiyet	Kız	47 (%50,5)	5 (%62,5)	$F\chi^2$ ; p:0,716
	Erkek	46 (%49,5)	3 (%37,5)	
Beslenme	Anne sütünü	52 (% 55,9)	7 (%87,5)	$\chi^2$ : 3,080 p:0,214
	Anne sütünü+	35 (%37,6)	1 (% 12,5)	
	Mama+Ekgıda			
	Mama+Ekgıda	6 (%6,5)	0	
D Vitamin kullanımı		88 (% 94,6)	0	$F\chi^2$ ; p:0,001**
Kundak yapma		2 (%2,2)	6 (%75,0)	$F\chi^2$ ; p:0,001**

$\chi^2$ : Ki kare test;

$F\chi^2$ :Fisher's exact test

\*\*p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

El grafisine göre cinsiyet ve beslenme durumuna göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

El grafisi normal olguların % 94,6'sı D vitamini kullanırken; Rikets olan olguların tamamının D vitamini kullanmaması istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01).

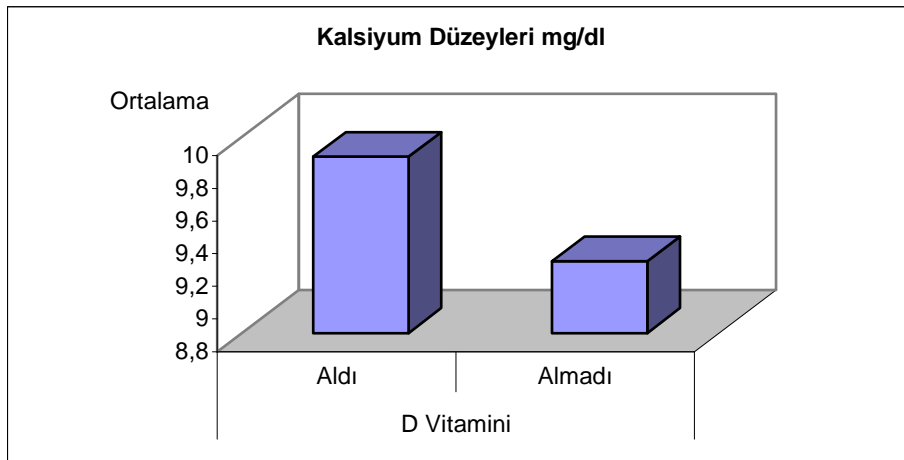
Kundaklama durumuna göre de el grafisi değerlendirmesi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Rikets olan olguların %75'i kundak yapılırken; normal olguların %2,2'si kundak yapılmaktadır.

**Tablo 15: D vitamini kullanımına göre kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz değerlendirilmesi**

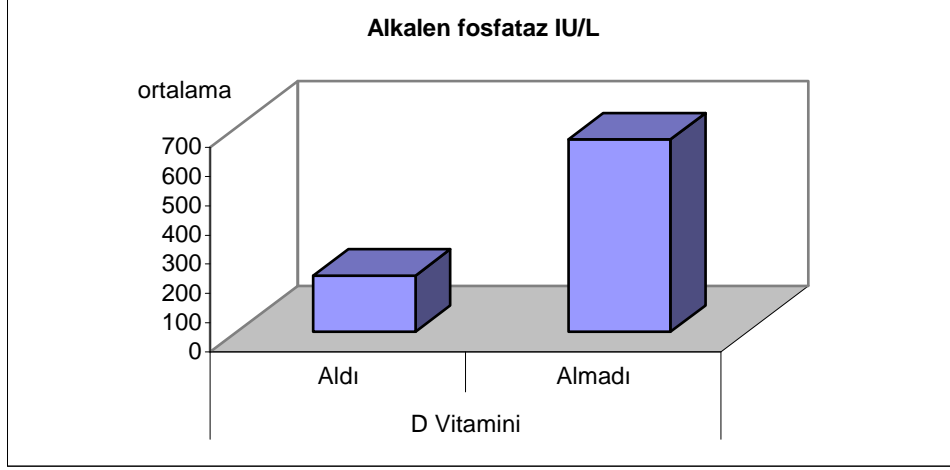
	D Vitamini		Test ist; p
	Aldı Ort±SD (Medyan)	Almadı Ort±SD (Medyan)	
<b>Kalsiyum</b>	9,88±0,43 (9,90)	9,24±0,86 (9,40)	<i>U:316,0</i> <i>p:0,009**</i>
<b>Fosfor</b>	4,98±0,91 (5,00)	4,04±1,78 (4,90)	<i>U:472,0</i> <i>p:0,310</i>
<b>Alkalin fosfataz</b>	192,6±60,7 (184,5)	659,6±819,4 (266,0)	<i>U:255,5</i> <i>p:0,001**</i>

*U: Mann Whitney U test      \*\*p<0,01 ileri düzeyde anlamlı*

D vitamini alan olguların kalsiyum düzeyleri almayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,01$ ). D vitamini alımına göre olguların fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Alkalin fosfataz ölçümlerinde ise D vitamini kullanan olguların ölçümleri anlamlı düzeyde düşüktür ( $p<0,01$ ).



**Şekil 10: D vitamini kullanımına göre kalsiyum düzeyleri**



*Şekil 11: D vitamini kullanımına göre alkalem fosfataz dağılımı*

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans, yüzde) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## TARTIŞMA

Raşitizm,büyümekte olan organizmada kemik dokunun yetersiz mineralizasyonu sonucunda gelişen ve belirtilerini esas olarak iskelet sisteminde gösteren bir metabolik kemik hastalığıdır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde yok denecek kadar nadir görülen bir hastalık olan nutrisyonel rikets,gelişmekte olan ülkelerde hala güncelliğini korumaktadır.(1,11,24,53)

Nutrisyonel rikets büyümenin hızlı olduğu 3-24 ay arası daha sık olmak üzere çocuk çağında ,tüm yaş gruplarında da görülebilmektedir.

Çalışmamızda polikliğiniğimize herhangi bir nedenle başvuran 3-36 ay arası 101 çocuk Dvitamini eksikliğine bağlı rikets yönünden incelenmiştir.Rikets tanısı klinik,biyokimyasal ve radyolojik verilere dayandırılmış olup,öyküsünde organizmada Dvitamini ihtiyacının arttığı kronik böbrek hastalığı,kronik karaciğer hastalığı,malabsorbsiyon ve ailede rikets öyküsü bulunan hastalar çalışmamız dışında tutulmuştur.

Raşitizm,tespit edilen hastaların tümünün ailelerinin ekonomik durumlarının düşük olduğu ve çocuklarının düzenli doktor kontrolünde olmadığı tespit edilmiştir.

Gebelik süresince anne karnında yüksek düzeylerde bulunan 25(OH)D3,doğumu takip eden aylarda normal düzeylere iner.Anne sütündeki vitamin D düzeyi ise kan seviyesine paralel olarak düşük miktarlardadır.Ancak bazı araştırmacılar anne sütündeki D vitamininin büyük oranda suda eriyebilme

özelliğinde olması,barsaklardan kolaylıkla emilmesi ve antirakitik özelliğinin yağda eriyen fraksiyonları kadar etkili olması nedeniyle anne sütü alan bebeklere ayrıca D vitamini uygulanmasına gerek olmadığı ileri sürmektedir.(50,51)Bu görüşün yanı sıra anne sütünün antirakitik güce ulaşabilmesi için laktasyondaki annelere günde 1000 IU D vitamini verilmesinin gerektiğini belirten araştırmacılar da vardır(42)Birçok çalışmada ise anne yeterince D vitamini alsa bile,sütteki antirakitik aktivitenin sanıldığı kadar güçlü olmadığı belirtilmektedir;Rikets tanısı konulan hastaların büyük bir bölümünün anne sütü ile besleniyor olmaları da bu görüşü destekler niteliktedir(11,24,25,36)Çalışmamızda rikets geliştiren hastaların %87,5 anne sütü ile beslendiği tespit edilmiştir.Bu veriler,sadece anne sütü ile beslenmenin süt çocuğunun riketsten korumada sınırlı etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde çocukların tahıllı gıdalar ve anne sütü ile beslenmeleri,güneş ışınlarından yeterince faydalanmamaları,ayrıca annelerin kan 25(OH)D3 düzeylerinin düşük olması;süt çocuklarının riketsten korunmasında D vitamini profilaksisinin gerekliliğini göstermektedir.Nutrisyonel rikets ile ilgili yapılmış birçok çalışmada hastaların D vitamini profilaksisi alma oranlarının düşük olduğu görülmüştür.(11,24,25)Çalışmamızda ise hastalarında %12,9 una düzensiz ya da kısa süreli D vitamini profilaksisi aldıkları tespit edilirken,%87,1 ne düzenli D vitamini desteği verilmiştir.

1974 yılında yapılan bir araştırmada rikets görülme sıklığının İstanbul genelinde %4,gecekondu bölgesinde %19 ve köylerinde %14.7 olduğu bildirilmiştir(25).Yapılan diğer çeşitli çalışmalardaki rikets görülme sıklıkları ise Ege bölgesinde %6,9,Sivasta %6,4,Kayseride %3.2,Giresunda %9,6 ve Vanda %4,02 olarak bulunmuştur.(26)Bizim çalışmamızda da bulunan %7,9 luk oran ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalarda uygunluk göstermektedir.

Araştırmalarda D vit eksikliğine bağlı rikets tespit ettiğimiz hastaların %37,5 erkek,%62,5 kız idi.Klasik bilgilerimize göre rikets erkek çocuklarda daha sık raslandığı bilinmektedir.Nijeryada yapılan bir çalışmada riketsli hastaların%75 inin erkek olduğu görülmüş,bunun sebebi olarak da genetik bir söz edilmiştir.Benzer şekilde yapılan çalışmalarda riketsli hastaların Tahran'da %63',Van'da %53',Kayseri'de %61,8'i ve Erzurum'da %60'ının erkek olduğu bulunmuştur.(11,24-27)

Çalışmamızda tüm olgular incelendiğinde %51,5'nin kız,%48,5'nin erkek olduğu görülmektedir.çalışmaya alınan tüm olguların total kalsiyum düzeyleri 7,6 ile 11,3 mg/dl arasında değişmekte olup ortalaması  $4,86 \pm 1,09$ ;alkalen fosfataz düzeyi 81 ile 3152 IU/l arasında değişmekte olup ortalama  $252,73 \pm 329,38$ 'dir.

Olguların % 92,1'i el grafisi normal; % 7,9'unda ise raşitik bulgu saptanmış.çalışmaya alınan olguların % 58,4' sadece anne sütü ile; % 35,6'sı anne sütü+mama+ek gıda ile ve % 5,9'u mama+ek gıda ile beslenmektedir. Yine olguların %87,1'inde D vitamini kullanımı görülmektedir. Kundak yapımı ise olguların sadece %7,9'undamevcuttur.

Cinsiyetlere göre kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ). Cinsiyetlere göre fosfor düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur( $p>0,05$ ).Alkalen fosfataz ölçümleri de cinsiyetlere göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ )

El grafisi normal olan olguların kalsiyum düzeyleri rikets bulgusu saptananlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p<0,01$ ). El grafisi normal olguların fosfor düzeyleri de rikets bulgusu saptananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<0,01$ ).

Alkalen fosfataz ölçümlerinde ise rikets bulgusu saptanan olguların ölçümleri anlamlı düzeyde yüksektir ( $p<0,01$ ).

Kundak yapma durumuna göre de el grafisi değerlendirmesi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Rikets olan olguların %75'i kundak yapılırken; normal olguların %2,2'si kundak yapılmaktadır.

D vitamini alan olguların kalsiyum düzeyleri almayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ( $p<0,01$ ). D vitamini alımına göre olguların fosfor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ). Alkalen fosfataz ölçümlerinde ise D vitamini kullanan olguların ölçümleri anlamlı düzeyde düşüktür ( $p<0,01$ ).

Beslenme durumlarına göre kalsiyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ( $p<0,05$ ). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını ise Mann Whitney U testi ile değerlendirdiğimizde; sadece anne sütü alan olguların kalsiyum düzeyi anne sütü+mama+ek gıda şeklinde beslenen olgulara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (U:729,0;  $p:0,01$ ). Sadece anne sütü ile beslenen ile sadece mama ile beslenen olguların kalsiyum değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ); anne sütü+mama+ek gıda ile beslenenler ile mama+ek gıda ile beslenenlerin kalsiyum düzeyleri arasında da anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

Beslenme durumlarına göre fosfor ölçümleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık görülmektedir ( $p<0,01$ ). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığına baktığımızda ise; sadece anne sütü alan olguların fosfor düzeyleri anne sütü+mama+ek gıda şeklinde beslenen olgulara ve mama+ek gıda ile beslenen olgulara göre anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (U:685,5; U:59,5;  $p<0,01$ ). Anne sütü+mama+ek gıda ile

beslenenler ile mama+ek gıda ile beslenenlerin fosfor düzeyleri arasında da anlamlı farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

Beslenme durumlarına göre alkalin fosfataz ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ ).

## SONUÇ

Hastanemiz çocuk polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran 3-36 ay arası 101 çocuk D vitamini eksikliğine bağlı rikets yönünden incelenmiştir.

- 1) Çalışmamızda nutrisyonel rikets sıklığı %7,9 olarak bulunmuştur.
- 2) Nutrisyonel rikets vakalarının %62,5'ini kız çocuklar oluşturmaktadır.
- 3) Nutrisyonel rikets vakalarının profilaktik D vitamini kullanım öyküsü yoktu.
- 4) Hastaların %87,52inde anne sütü ile beslenmesine rağmen rikets geliştiğinden sadece anne sütü ile beslenmenin süt çocuğunu riketsten korumada yeterli olmadığı görülmektedir. Dolayısıyla doğumdan itibaren ülkemizde D vitamini profilaksisi mutlaka gerekmektedir.
- 5) Riketsli olguların %75'inde kundak yapma hikayesi vardı. Hastanemize gelen hasta popülasyonu genelde İstanbul'un sosyo-ekonomik durumunun düşük olduğu, kundak gibi eski alışkanlıkların devam ettiği, anne eğitiminin halen çok eksik olduğu görülmektedir.
- 6) Hastaların ailelerinde ekonomik durumun düşük olduğu ve çocukların düzenli doktor kontrolünde olmadığı tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu Ş.Yordan N. ve Çoşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, *Katkı Pediatri Dergisi*; 11(4):345-386, 1990
2. Burnand B. Sloutskis D. and Gionali F.: Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in Swiss population, *Am J Nutr* 56:537-540. 1992
3. Karlson P.: Vitamin D In “Biyokimya”, 12 Baskı, 253, Sermet Matbaası, Kırklareli 1988.
4. Kruse K.:Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In “Clinical Paediatric Endocrinology” Ed. Brook CGD,3th ed,712-743. Backwell Science Ltd.Oxford, 1995.
5. Specker B.L. and Ho M.L. :Prospective study of vitamin D supplementation and in China, *J pediatri*; 120:733-739,1992
6. Miller B.E. and Norman A.W.:Vitamin D.In “Handbook of vitamins” Machlin L. J. (eds.), 46-97 Marcel dekker, New York, 1984.
- 7.Kruse K. and Bartels H.: Paratiroid function in different stages of vitamin D deficiency rickets, *Eur. Pediatri*; 141:158-162, 1984
- 8.Chesney R.W.: Requirements and upper limits of vitamin D intake in the term neonate, infant, and older child. *The Journal of Pediatrics*; 116:159-66, 1990
9. Fraser DR: Vitamin D, *The Lancet*; 345: 14-18, 1995.
10. Broidman P, İsohel R, Anderson D.C.: Extra-endocrine functions of vitamin D, *Clinical Endocrinology*; 23:445-460, 1985
11. Energin M. Orbak Z.: Rikets gelişimini etkileyen faktörler, *Karadeniz Tıp Dergisi*; 9(2):111-114,1995
12. Chesney R.W.: Metabolic bone disease In “Nelson Textbook of Pediatrics”, Berhman R.E. (eds), 15 Edition, 1985-6, W.B. Saunders Company, Philadelphiz 1996.

13. Granner D.K.:Hormenes that regulate calcium metabolism, In “Harper’s Biochemistry”, Ed. Murray R.K., 2 Ith edition, 502-510,a Medical book, Middle East Edition, 1988.

14. Çalışkan S., Kırıcı F.ve Server L.:D-hipervitaminozu ve periton diyaliz, ist. Çocuk Klin.Derg.: 29: 186-188, 1994.

15.Kurdoğlu G., Günay S.ve Sökücü S.: Beslenme ve Beslenme bozuklukları, “Pediatri” Ed. Neyzi O. 395-401, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, İstanbul 1989

16. Markestad T., Hesse V. and Seibenhuner M.: İntermitent high-dose vitamin D proflaxis during infancy. Effect on vit D metabolites, calcium and phosphorus. An J. Clin. Nutr. 46:652-658, 1987.

17. Darly KG.: Hormones That Regulate Calcium Metabolism. In “Herper Biochemisterv”, Robert KM, Darly KG. (eds), 23 th edition, 515-522, Prentice-Haint., 1993.

18. Lynch E.:İonized Calcium: Pediatric Perspective, Clinics of North America 37 (2)373-379, 1990.

19. Nicholson J.F. and Pesce M.A.: Laboratory Medicine and Reference Tables, In “Nelson Textbook of Pediatrics”, Berhman R.E. (eds), 15. Edition, 2037, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996.

20. Taneli B. ve Kültürsay N.: Rahitiste idrar kalsiyum, fosfor ve kreatinin değerlerinin diagnostik anlamlığı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 3(26): 1195-1200, 1987.

21. Julia A. and Mcmillan M.D.: U rolitiasis, In Oski’s Pediatrics principles and practic, 1628-1629, Wolters Kluwer company, Philadelphia, 1999.

22. Ahmet I., Atik M., Khurshid M. and Whittaker P.: vitamin D deficiency rickets in breast fed infants presenting with hypocalcemic seizures, Acta Pediatr., 84:941-942, 1995.

23. Hoogenboezen T. and Dogenhart H.J.: Vitamin D metabolizm in breast- fed infants and their mother, Pediatr Res 25: 623-628, 1989.

24. Öcal G., Berki R.ve Abal G.: Süt çocukluğu döneminde güncelliğini koruyan D vitamini yetersizliğine bağlı raşitizm, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg. 26:38-44, 1983.
25. Gültekin A., Savaş A. ve Özalp İ.:0-3 yaş grubunda raşitizmin görülme sıklığı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg. 28: 19-25, 1985.
26. Öztürk A., Hasanoğlu A.ve Vurgun N.: Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı, Erciyes Tıp Dergisi 11: 212-217, 1989.
27. Özkan B., Büyükavcı M.ve Energin M.: Nutrisyonel riketsde farklı tedavi şekillerinin karşılaştırılması, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 43: 30-35, 2000.
28. Hasanoğlu A.:Anne ve kordon kanında serum 25(OH)D değerleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 24: 207, 1981.
29. Küçüköyük Ş.. Yenidoğan ve hastalıkları, 497-500, Feryal matbaası Ankara, 1994.
30. Reichel H., Koeffler P.and Norman A., The role of the vitamin D endocrine system in health and disease, The New England Journal of Medicine,13(April):980-989, 1989.
31. Questa J. M., Solana R. and Serrano I.: İmmunolojic effect of vitamin D, The New England Journal of Medicine, 321:833, 1990.
32. Taneli B. ve Bayık H.: Diare tanısı almış hastalara eşlik eden hastalıklar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi dergisi 23(3):1081-1090, 1984.
33. Yetgin S., Özsoylu Ş., Tekinalp G. And Sarıalioğlu F.: Vitamin D deficiency rickets and myelofibrozis, J pediater. 114:213-7, 1989.
34. Brunvand L., Haga P. And Tangsrud S.E.: Congestive heart failure caused by vitamin D deficiency, Acta Pediatr. 84: 106-108, 1989.
35. Taşdemir HA.: D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmde serum Mg seviyeleri. Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1982.
36. Greer FR and Reeve LE.: Water-soluble vitamin in humon milk: A myth, pediatrics 69:238, 1982.

37. Markested T., Halvorsen S. and Halvorsen KS: Plasma cocentration of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children Acta Pediatr. 73: 225, 1984.

38. Gültekin A, Savaş A.ve Özalp İ.: Nütrisyonel raşitizmin 150 000 IU D<sub>3</sub> vitamini ile tadavisinin sonuçları, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 27 (2): 169-173, 1984.

39. Root and Harrison.: Recent advances in calcium metabolism, J. Pediatr. 88 (2):188-191,1976.

40. Root A.W., Mimouni F.B. and Diamond F.B: Parathyroid and vitamin D-related disorders in children and adolescents, In "Pediatric Endocrinology", Ed. Sperling M.A., 493-501, W.B. Saunders Company, 1996.

41. Specker B.L.:Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or Lactation?. Am J Clin Nutr., 59:484-491, 1994.

42. Commite on Nutrition: Nutrition and lactation, Pediatrics, 68: 436, 1981.

43. Bonny LS., Mona LH. and Malet E.: Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in Chine, J Pediatr., 120: 733-739, 1992.

44. Wharton BA.:Diagnosis and presentation of rickets, Acta Pediatr., 84:848, 1985.

45. Zeghoud F., Meknbi HB., Dieghra N. and Garabedian M.: Vitamin D proflaxis during infancy: Comparison of the long-term effect of tree intermittent doses (5,5 or 2,5 mg) on 25-hydroxivitamin D concentrations, Am. J. Clin. NUTR., 60: 393-396, 1994.

46. Laura HS,: Mineral and vitamin D adequancy in infants get human milk of formula between 6 and 12 month of age, J. Pediatr., 117: 134-142, 1990,

47. Brooke L.: Supplementary vitamin D in infancy and childhood, Arch of disease in child., 58:573-574, 1983.

48. Gündüz A.: Malnütrisyonlu raşitizm vakalarında 300 000 IU D<sub>3</sub> ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Erzurum, 1982.

49. Salpour R.: Rickets in Tahran study of 200 cases, Arch. Dis. Child., 50:63-68, 1975.
50. Commite on Nutrition: Calcium requirement in infancy and childhood, Pediatrics, 62:826, 1978.
51. Lakdawala DR. and Widdowson EM.: Vitamin Din human milk, Lancet, 1:167, 1977.
52. Popovtzer M.M., Knochel J.P. and Kumar R.: Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity, İn Renal and electrolyt disorders, Schrier R.W., fifth edit., 241-319, lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
53. Teziç T., Yıldız Ş., Gedik Y.ve Kazancıoğlu S.: Malnütrisyonlu çocuklarda nütriyonel raşitizm tedavisi, Çocuk Sağ.ve Hastalıkları Dergisi, 29: 301-306, 1986.
54. Kıyak A., Nayır A. ve Bilge I.: D-hipervitaminozuna bağlı olarak gelişen hiperkalsemi ve nefrokalsinoz, İst. Çocuk Klin. Derg., 29:181-185, 1994.
55. Tsang RC., Noguchi A. and Steichen JJ: Pediatric parathyroid disorders, Pediatric Clin. North Am., 26:223, 1979.
56. Santos F.and Chan J.C.: Idiopathic Hypoparathyroidism: A case study on the interactions between exogenous parathyroid hormone infusion and 1,25-dihydroxyvitamin D, Pediatrics, 78(6):1139-1141, 1986
57. Santos F. and Smith M.J.: Hiperkalciüri associated with long-term administration of calcitriol, AJDC, 140(feb): 139-142, 1986.
58. Silis IN., Skuzo K., Horlick MN. And Rapaport R.: Vitamin D Deficiency Rickets, Clinical Pediatrics, August.:491-93, 1994.
59. Barnes LA.: Nutritional Disorders, İn “Nelson Textbook of pediater”, Ed. Behrman R., 15<sup>th</sup> Edition, 179-183, Philedelphia. W.B. Saunders company, 1996.
60. Shah R.B. and Finberg L.: Single therapy for nutritional vitamin D deficiency rickets: A preferred metod, J. Pediatr., 125: 487-490, 1994.

