

# D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı

Ali Ataş, Alpay Çakmak, Mustafa Soran

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Endokrinoloji BD, Şanlıurfa

## ÖZET

### *D vitamin metabolizması ve Rikets hastalığı*

D vitamini bir vitamin olmaktan ziyade steroid yapıda bir hormondur. Güneş ışınlarındaki 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole B ışınları etkisi ciltteki sentez esas kaynağı oluşturur. Yaş, deri pigmentasyonu, enlem ve mevsimler ciltteki D vitamini sentezini etkiler. Yalnızca doğal gıdalar ile alınması D vitamini ihtiyacını karşılayamaz. Anne sütünün D vitamini içeriği 10-60 ünite/L olup, ihtiyacı karşılamaktan uzaktır.

Rikets genellikle güneş görmeyen, yeterli D vitamini desteği almayan, anne sütü ile beslenen 4 ay-3 yaş arası çocuklarda kış aylarında görülür. 1.25-dihidroksivitamin D'nin klasik etkisi intestinal hücrelerde aktif kalsiyum transportu üzerinedir. D vitamini eksikliği sonucu oluşan Rikets hastalığı olan bebek ve çocuklar hipokalseminin yol açtığı hipokalsemik konvulsiyon, ağırlık binen kemiklerde eğilme, kas güçsüzlüğü, diş hipoplazisi, genel sağlık problemleri ve büyüme geriliği gibi sorunlar ile başvururlar. Kafa kemikleri yumuşak ve fontanel kapanması gecikmiştir.

Ayrıca D vitamini otoimmün hastalık, hipertansiyon, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği patojenezinde ve hücre farklılaşması ve çoğalmasında rolü vardır.

Ülkemizde Rikets sıklığı %1.6-19 oranında bildirilmektedir. Tedavide düşük doz uzun süreli veya yüksek doz kısa süreli (stoss) D vitamini tedavisi uygulanabilir. Her ne kadar stoss tedavisi ile hiperkalsemi görülebilirse de, tedaviye uyum ve/veya izlenme problemi olanlarda avantajlı olabilir. Rikets'den korunmada, günlük 400 ünite D vitamini ilk 1 yıl, tercihen 3 yıl süreyle verilmesi önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Rikets, D vitamini, hipofosfatemik Rikets, kalıtsal Rikets

## ABSTRACT

### *Metabolism of vitamin D and Rickets disease*

Vitamin D is a hormone in steroid form rather than a vitamin. The main source of vitamin D is cutaneous synthesis after exposure to solar ultraviolet B radiation (wavelength, 290-310 nm). Cutaneous vitamin D production is influenced by age, skin pigmentation, latitude, and season of the year. Uptake of Vitamin D with only natural products can not meet the recommended daily requirements. Human milk contains 10-60 IU/L of Vitamin D which is far from daily requirement.

Rickets are usually seen among infants between ages of 6 months and 3 years old age who are not exposed to sunlight, and breastfed without appropriate vitamin D supplementation in winter season. The classic effect of 1.25-dihydroxyvitamin D is on active calcium transport in the intestinal cell. Vitamin D deficiency in infant and children adversely affects calcium metabolism resulting in Rickets, hypocalcemic convulsions, bowing of weight-bearing bones, muscle weakness, hypoplasia of tooth, general ill health, and poor growth. The skull is frequently soft and enlarged with delayed closure of the fontanels.

Vitamin D also plays a role in the pathogenesis of auto-immune disease, hypertension, diabetes mellitus, and congestive heart failure and also regulates specific cell differentiation and proliferation.

The incidence of vitamin D deficiency in our population is 1.6-19%. Treatment for Rickets may be administered gradually over several months or in a single day's dose (stoss therapy) with vitamin D. Stoss therapy may be advantageous when compliance with therapy and/or follow up is a problem. However, such high doses of vitamin D can lead to hypercalcemia. Rickets is due to a deficiency in vitamin D, and can be prevented by exposure to sunlight or by dietary supplements of vitamin D. It is recommended that adequate intake of vitamin D to prevent Rickets in infants is 400 IU per day in first year and preferably for three years.

**Key words:** Rickets, Vitamin D, hypophosphataemic Rickets, hereditary Rickets

Bakırköy Tıp Dergisi 2008;4:1-7

## GİRİŞ

Vitaminler, besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan besin öğeleri olarak tanımlanma-

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Ali Ataş  
Ulubatlı Mah. 364 Sok., No:5 Canpolat Apt. K:2 D:2, 63300 Şanlıurfa

Telefon / Phone: +90-414-314-1170/2140

Elektronik posta adresi / E-mail address: dratasali@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 27 Şubat 2008 / February 27, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 4 Mart 2008 / March 4, 2008

sına rağmen; D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin "feedback" mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (1).

## D vitamini metabolizması

D vitamini yapısal olarak steroid hormonlara benzer. Steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu hal-

ka açıktır. D vitamini kaynakları:

- Bitkisel kaynaklı D vitamini (D2: ergokalsiferol)
- Hayvansal kaynaklı D vitamini (D3: kolekalsiferol)
- Sentez (güneş ışığı)

Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. Bu sentez fonksiyonuna, ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açı (Zenith açısı), deri pigmentasyonu, hava kirliliği düzeyi, deriye sürülen koruyucu kremler, giyinme tipi gibi faktörlere bağlıdır. Güneş ışınlarında bulunan ultraviyole B (290-315 nm dalga boyunda) etkisi ile deriden D vitamini sentez edilmesi için sınır değer 18-20 mJ/cm<sup>2</sup>'dir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür. Aynı zamanda bu dalga boyundaki güneş ışığı D vitaminini parçalayarak inaktif ürünlere dönüştürür. Bu mekanizma güneşlenmenin neden D vitamini toksisitesine yol açmadığını izah eder (2). Daha sonra "Vitamin D Bağlayıcı Protein" (VDBP)'e bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1.25-dihidroksivitamin D'ye dönüşür. Ancak ağır karaciğer hastalarında D vitamini eksikliği oluşurken, hafif böbrek yetmezliğinde bile D vitamini eksikliği oluşabilir.

25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25-hidroksivitamin D'nin, 1.25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşebildiği gösterilmiştir (3). 1-alfahidroksilaz aktivitesi paratiroid hormon ve prolaktin tarafından artırılır. Bu enzimler p450 enzim ailesine aittir.

Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken, deride sentezlenen D vitamini, VDBP'ye bağlanarak taşınır.

25-hidroksivitamin D inaktif olup (1.25-dihidroksivitamin D'nin 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir), daha çok D vitamini deposu gibi davranır. VDBP alfa globülün yapısında olup karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte VDBP düzeyi artar.

D vitamininin katabolize olma yolu 24-hidroksilasyondur (hem karaciğer hem böbrekte). 24,25-dihidroksivitamin D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. 1.25-dihidroksivitamin D ise 24-hidroksilasyonla "calcitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır (4).

## D vitamininin fonksiyonları

D vitamini reseptörü temel olarak bağırsakta bulunur. Sitoplazmik bir reseptördür. D vitamini ve reseptörü kompleks oluşturarak nükleusta ilgili bölgeye giderler.

D vitamini bağırsakta kalsiyum bağlayıcı protein olan "calbindin" aracılığı ile kalsiyum absorpsiyonunu sağlar. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 düzeyindeyken, D vitamini etkisi ile bu oran %30-80'e çıkar (5). Ayrıca bu etkiden bağımsız bağırsaktan fosfor absorpsiyonunu artırır. Böbrekte ise normal kalsiyum emiliminin devamını sağlar. Direkt etki ile fosfor geri emilimini artırır. Kemikte osteoklast sayı ve aktivitesini artırır.

D vitamini hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederken, hücre farklılaşmasını stimüle eder. İmmün sistem modülatörüdür. T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, makrofajlarda D vitamini reseptörü bulunur. Ayrıca makrofajlar 25-hidroksivitamin D 1-alfa hidroksilaz aktivitesine de sahiptir. D vitamini makrositlerin maturasyonunu sağlar. Aktive T lenfosit proliferasyonunu ise inhibe eder (6). İnsülin sekrete eden hücrelerde vitamin D reseptör ekspresyonu mevcuttur, D vitamini suplemantasyonunun tip 1 diyabet riskini azalttığı ortaya konmuştur (7,8). Ayrıca D vitamininin renin salgılanmasını azalttığı gösterilmiştir (9). D vitamini tüberküloza karşı koruyucu olduğu, makrofaj içindeki M. tuberculosis'in çoğalmasını inhibe ettiği, osteoartrit, hiperparatiroidizm, koroner arter hastalığı, psöriasis, meme kanseri, prostat kanseri ve diğer infeksiyonlardan koruyabileceği yönünde bulgular mevcuttur (10,11,12).

## D vitamini kaynakları

Salmon (Somon balığı), uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (13). Ancak şu unutulmamalıdır ki hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez. Ancak en önemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentez edilen D vitamindir. Anne sütündeki D-vitamini 10-60 IU/L düzeyindedir (14,15).

## Rikets

Latince'de bükülme, eğilme anlamına gelen "Rhachitis" kelimesinden geldiği sanılmaktadır. Çocuklarda görülen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efesli Soranus

(98-138) ve Bergamalı Galen (130-200) dir. Vitamin D ile ilişkili klinik, ilk olarak 17. yüzyılda Glisson tarafından tanımlanmıştır (16). 1918 yılında ise Mellanby Rikets'in balık yağı kullanımı ile önlenebileceğini gösterdi. 1822 yılında Polonya'lı bir doktor olan Snadecki, Rikets'li olan çocuklarını şehir dışına götürüp orada uzun süre açık havada bırakmalarını önermesi, dolayısı ile Rikets'in önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının etkinliğini ilk kez vurgulamış oldu (17).

Farklı Rikets tipleri tanımlanmış olmakla birlikte, Rikets denildiğinde çoğunlukla D vitamini eksikliğine bağlı olan akla gelmektedir (Tablo 1).

Rikets büyüyen organizmanın hastalığı olup, osteomalasi olaya eşlik eder. Gebeliğin son trimesterinde plasentadan D vitamini geçmesi nedeniyle yaşamın ilk aylarında görülen Rikets genellikle maternal D vitamin deposu yetersiz olgularda görülür. Maternal 25-hidroksivitamin D < 8 ng/ml olan anneler en riskli grubu oluşturur.

## Sıklık

D vitamini sentezi cilt rengi, güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı, giyinme tarzı gibi faktörlerden etkilendiği için, Rikets görülme oranlarının bölgelere göre farklılık göstermesi olağandır. Nutriyonel Rikets en sık 4 ay-3 yaş arasında görülür. Ülkemizde nutrisyonel Rikets sıklığı %1.6-19 arasında bildirilmiştir (18).

## Patogenez

D vitamini yetersizliğinin başlangıcı ile Rikets gelişimi arasında her çocuğa göre değişen bir süre bulunur ve klasik olarak bilinen Rikets evrelerine göre değişen klinik ve biyokimyasal bulgular ortaya çıkar. Önce 25-hidroksivitamin D düzeyi ve buna paralel olarak intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Intestinal emilimin azalması ile birlikte epifizyal kıkırdağın mineralizasyonu yetersizleşmeye başlar ve serum kalsiyum dengesinin korunması güçleşir (Evre I Rikets). 25-hidroksivitamin D düzeyindeki azalma belli bir eşik değerden sonra kalsiyum düşüklüğünü paratiroid hormon (PTH) salgısını artırarak kompanse etmeye çalışılır (Evre II Rikets). PTH'nın artması serum fosfor düzeyinin düşüşünü hızlandırır. Kemiklerden kalsiyum mobilize edilirken epifizyal kıkırdağın daha az mineralize olmakta ve kemiğin diğer bölgelerinde mineral içeriği de azalmaktadır. Bu süreç ilerlerken klinik ve biyokimyasal bulgular belirginleşmekte ve bir süre sonra PTH ve 1.25-dihidroksivitamin D etkisine rağmen serum kalsiyum dengesi de korunamaz hale gelmektedir (Evre III Rikets). D vitamini yetersiz olan bir çocukta Rikets bulgularının gelişimi ve kalsiyum dengesini sağlayan kompensasyon süreci farklılık göstermekle birlikte, özellikle erken bebeklik döneminde PTH cevabının güçsüz ve kemiklerin kalsiyum rezervinin yetersiz olması nedeniyle daha sık hipokalsemi görülür. Adolesan ve ileri yaşlarda ise ancak ağır ve uzun süreli D vitamini yetersizliklerinde hipokalsemiye rastlanır (16,18,19).

**Tablo 1: Rikets nedenleri**

Rikets tipi	Etiyoloji
Nutrisyonel Rikets - D vitamini eksikliği - Kalsiyum eksikliği	D vitamin eksikliği, kalsiyum eksikliği, fosfor eksikliği
Kalıtımsal geçen Rikets tipleri - Tip 1 (Psödoitamin D eksikliği) - Tip 2 (D vitaminine dirençli Rikets) - Hipofosfatemik Rikets o X'e bağlı hipofosfatemik Rikets o Otozomal dominant hipofosfatemik Rikets o Otozomal resesif hipofosfatemik Rikets o Hiperkalsüri ile birlikte seyreden Rikets	Renal 1-alfahidroksilaz eksikliği D vitamin reseptör kusuru Renal fosfor reabsorbsiyon kusuru Renal fosfor reabsorbsiyon kusuru Renal fosfor reabsorbsiyon kusuru Renal fosfor reabsorbsiyon kusuru
Diğer nedenler: - Renal Rikets - KC hastalığına bağlı Rikets - Prematüre Riketsi - Onkojenik rikets - İlaçlara bağlı rikets o Antikonvülzanlar o Antiasitler o kortikosteroidler	D vitamini veya kalsiyum veya fosfor metabolizması ile ilgili sorunlar

## Klinik

Rikets büyüyen organizmanın hastalığı olduğundan hangi yaşta ortaya çıkarsa o yaşlarda hızlı büyüyen kemiklere ait deformiteler ve klinik bulgular daha belirgindir. Bu nedenle malnutrisyon, hipotiroidizm gibi durumlarda büyüme hızı azalmış olacağından klinik bulgular belirsiz olabilir. Rikets'e ait klinik bulguları kemik dokuya ait olanlar veya olmayanlar olmak üzere sınıflamak mümkündür. Bu nedenle Rikets düşünülen olgularda sistematik muayene yapılmalıdır.

### Kemik dokuya ait fizik muayene bulguları

Kraniyotabes (>2-3 ay), fontanel kapanmasında gecikme, el-bilek kemiklerinde genişleme, kostokondral bileşkede genişleme (raşitik rozary), diş çıkarmada gecikme, dişlerde çürüme, enamel hipoplazi, "O" veya "X" bacak, kifoza, Harrison oluğu, daha çok yeşil ağaç kırıkları olmak üzere kostal veya alt ekstremitte kırıkları, ekstremitte ağrıları ve doğumda problem yaratabilecek pelvik darlıklar, güvercin göğsü, kaput quadratum, frontal bossing, Brown tümör sayılabilir.

### Kemik doku dışındaki fizik muayene bulguları

Hipokalsemik konvulziyon, hipotoni, kabızlık, proksimal miyopati, kalp yetmezliği, anemi, kardiyomiopati, pansitopeni, büyüme geriliği ve boy kısalığı sayılabilir.

Hastalar genellikle hipokalseminin yol açtığı şikayetlerle başvururlar. Orbak ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, iki farklı merkezden 42 vakanın, 33'ü (%78.7) konvülsiyon, 7'si (%16.7) ise solunum sistemi şikayetleri ile başvurduğu görülmüştür (20).

Najada ve arkadaşları, yaş ortalamaları 8 ay olan 443 Rikets'li vakadaki en sık 3 bulguyu raşitik rozary (%93), el bilek mesafesinde genişlik (%55) ve kraniotabes (%42) olarak bildirmişlerdir (21). Thacher ve arkadaşları 736 (>18ay) Rikets'li vakadan oluşan bir seride Rikets'in fizik muayene bulguları arasında el bileklerinde genişleme ve raşitik rozary'lerin en duyarlı fizik muayene bulgu kombinasyonu olduğunu belirtmişlerdir (22).

Diğer yandan Rikets'in en klasik bulgularından olan kraniotabesin ilk 3 ayda fizyolojik olduğu ve ilk 6 ayda yalnızca kraniotabes pozitifliğine göre Rikets tanısı konularak D vitamini tedavisi verilmesinin sakıncalı olabileceği unutulmamalıdır. Yine, erken bebeklik döneminde kli-

nik muayene ile her zaman Rikets tanısı koymak olası değildir. Fizik muayenenin 0-6 aylık grupta kesin Rikets tanısı için pozitif prediktif değeri %60.9, negatif prediktif değeri %74.6 olarak saptanmıştır (23). Bu nedenle özellikle erken bebeklik döneminde sadece fizik muayene bulgularına göre Rikets tanısı koymak yanıltıcı olabilir.

## Laboratuvar

Nutrisyonel Rikets'de temel olarak 25-hidroksivitamin D düzeyi düşük bulunur. Normal serum 25-hidroksivitamin D düzeyi serum PTH düzeyi ile yakından ilişkilidir. Serum PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu normal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Buna göre 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu ortalama 30-40 ng/ml (75-100 nmol/L) olarak bildirilmektedir (19,24,25). Vitamin D eksikliğine bağlı Rikets'de vitamin D yetersizliği/eksikliği ve klinik ve radyolojik bulguların oluşumuna kadar bireyden bireye değişen belirli bir sürenin geçmesi gerekir. Subklinik Rikets'den aşikar Rikets'e kadar geçen bu sürede hipo-normo-hipokalsemi, PTH yüksekliği, normo/hipofosfatem, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, düşük-normal-yüksek 1.25-dihidroksivitamin D düzeyleri saptanabilir (Evre I-III Rikets) (26). Vitamin D eksikliğine bağlı Riketsli vakaların %60'ında hipokalsemi mevcut iken ALP tüm olgularda yüksektir. Bununla birlikte, özellikle ALP düzeyleri değerlendirilirken çalışılan laboratuvarın referans değerleri kullanılmalı ve ölçümü etkileyebilecek malnutrisyon gibi hastalıklar dikkate alınmalıdır. Özellikle, evre III nutrisyonel riketsli vakalarda kalsiyum, fosfor düzeyleri düşük, ALP düzeyleri yüksektir (Tablo 2).

**Tablo 1: Rikets evreleri**

	Kalsiyum	Fosfor	PTH	ALP
<b>I.Evre</b>	Düşük	Normal	Normal	Yüksek
<b>II.Evre</b>	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek
<b>III.Evre</b>	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek

## Radyolojik bulgular

Radyolojik bulgular infantlarda en erken distal ulna bölgesinde daha büyük çocuklarda diz bölgesindeki kemiklerin alt ve üst metafizlerinde belirgindir. Başlangıçta kalsifiye olmamış kırıkdağın epifiz ve metafiz arasında birikmesine bağlı olarak "radyolüsent" bir hat görülür. Klasik vakalarda metafizde genişleme, metafizyel sınırdan

düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopeni durumu tipik radyolojik bulgulardır. Diğer yandan erken bebeklik dönemi ve adolesan döneminde radyolojik bulgular silik olabilmektedir. Yine Rikets'li vakalarda genel bir osteopeni sonucunda kortekste incelmeye bağlı uzun kemiklerde eğilmeler, kırıklar, kostokondral bileşmelerde genişlemeler (raşitik rozary) radyolojik olarak görüntülenebilir. Tedavi sonrasında ilk 3-4 hafta içerisinde iyileşmekte olan raşitizmin radyolojik belirtisi olarak metafizyel uçlarda kalsifikasyon hattı radyolojik olarak saptanabilir (27).

## Tedavi

Tedavide temel amaç, klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların düzeltilmesi ve vitamin D depolarının yerine konmasıdır. Bu amaca yönelik olarak tedavide aktif olmayan D vitamini (kole-ergokalsiferol) kullanılmaktadır. Genel olarak iki tedavi metodu tercih edilmektedir.

1. *Düşük dozda uzun süreli vitamin D tedavisi:* Bu tedavide vitamin D dozu ve süresi konusunda farklı görüşler olmakla birlikte 4-6 hafta süre ile 2000-5000 U/gün dozunda vitamin D uygulanır. Bu tedavide kalsiyum ve fosfor 6-10 günde düzelmekte, PTH'nin normalizasyonu ise 1-2 ay içinde olmaktadır. Rikets'de hastalığın şiddetine göre serum ALP düzeylerinin normalleşmesi ve Rikets'e ait radyolojik bulguların düzelmesi 3-6 aylık bir süre alabilmektedir.
2. *Stoss tedavisi:* Bu tedavide 150-600 000 dozundaki D vitaminin tek veya bölünmüş dozlarda oral veya parenteral olarak verilir. 600 000 ünite vitamin D uygulamasının bazı infantil raşitizmlili olgularda hiperkalsemiye neden olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada 150-300 000 ünite D vitamini uygulamasının etkin ve emin bir tedavi metodu olduğu bildirilmektedir. Yine son olarak yapılan bir çalışmada malnutrisyonu olan Rikets'li vakalarda tek doz 300 000 ünite D vitamininin intramüsküler verilmesi etkin bulunmuştur. Bu tedavi ile klinik cevap süratli olup, biyokimyasal düzelme birkaç gün, radyolojik düzelme 10-15 gün-de sağlanmaktadır. Farklı görüşler bildirilmekle birlikte her iki tedavi modelinde de hipokalsemiye ait klinik bulgular olmasa da 1-2 hafta süre ile kalsiyum tedavisi verilmesi bazı yazarlar tarafından önerilmektedir (5,17,18,28,29).

Her iki tedaviden sonra fizyolojik dozda D vitamini almaya devam etmesi önerilmektedir (27).

## D Vitamini İntoksikasyonu

İntoksikasyon durumu genellikle yanlış olarak Rikets tanısı konulan ve gereksiz olarak bir defada 100 000 ünitenin üzerinde D vitamini tedavisi uygulanan vakalarda ortaya çıkmaktadır. Aşırı dozda D vitamini alımını takiben 1-3 ay içerisinde hipotoni, irritabilite, konstipasyon, polidipsi, poliüri ve solukluk gibi hiperkalsemiye sekonder bulgular ortaya çıkar. D vitamini yağ dokusunda depolandığından hiperkalsemi uzun süreli olabilir (30). 25-hidroksivitamin D düzeyi artmış, 1.25-dihidroksivitamin D düzeyi ise normal, hafif yüksek veya düşük bulunabilir (30). D vitamini intoksikasyonunda proteinüri görülebilir. Nefrokalsinozis (perimedüller), metastatik kalsifikasyonlar görülür. Tedavi hiperkalseminin ciddiyetine göre, D vitaminin alımının durdurulması, hidrasyonun sağlanması, loop diüretikler (furosemid, etakrinik asit gibi), steroid, kalsitonin ve bisfosfonat grubu ilaçlar kullanılmasını içerir (5,27,30).

İntoksikasyondan korunmada, stoss tedavisinin tedaviye uyumu iyi olamayacağı düşünülen olgularda ve ancak Rikets tanısı laboratuvar yöntemlerle kanıtlandıktan sonra tercih edilmesi, birinci basamak hekimlerinin tek bulguya dayanarak yüksek doz D vitamini vermemesi, eczacıların profilaksi ya da tedavi amacı ile hiçbir hasta-ya reçetesiz D vitamini ampulü vermemesi ile engellenebilir (30,31).

## Korunma

D vitamini yetersizliğini önlemenin en fizyolojik yolu anne ve bebeklerin yeterli güneş görmesidir. Bu amaçla genel olarak bebeklerin üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 30 dakika, giyinik iken haftada iki saat; gebe kadınların ise ellerinin ve yüzünün haftada üç kez, günde 20 dakika güneş görmesi önerilmektedir (32).

1. Hayatın ilk haftasından sonra beslenme tarzı ne olursa olsun (formül süt ya da anne sütü) bütün bebeklere en az bir yaşına tercihen 3 yaşına kadar 400 IU/gün D vitamini uygulanmalıdır (31).
2. Prematüre bebekler için de 400 IU D vitamini desteği yeterlidir. Çok küçük prematüre bebeklerde (< 700 gr) ideal D vitamini dozu tartışmalı olmakla birlikte 200-400 IU'nin yeterli olacağı düşünülmektedir (18).
3. Yeterli güneş görmeyen veya D vitamini yetersizliği bakımından riskli bir yaşam şekli olan annelere gebeliklerinin son üç ayında günde 1000 IU veya tek doz

100 000 IU D vitamini verilmelidir.

4. Kalsiyum eksikliği olan bölgelerde yerel besinlerle yeterli kalsiyum desteği yapılmalıdır (17,18,29).

### Kalıtımsal geçen Rikets tipleri

1. Vitamin D bağımlı Rikets tip I (Psödovitamin D eksikliği): 1-alfahidroksilaz enzim eksikliği söz konusudur. Klinik olarak nutrisyonel Rikets'den ayrılmaz. Laboratuvar bulgularında 1.25-dihidroksivitamin D vitamini eksikliği tanısaldır. Tedavisinde 1.25-dihidroksivitamin D kullanılır (33,34).
2. Vitamin D bağımlı Rikets tip II (Vitamin D rezistan Rikets): D vitamini reseptörü fonksiyon kaybı vardır. Bu fonksiyon kaybı DNA'ya bağlanan bölgedeki "zinc fingers" bölümündeki mutasyondan kaynaklanır. Bu hastalarda nutrisyonel Rikets'deki bulgulara ek olarak alopesia totalis vardır. D vitamini veya 1.25-dihidroksivitamin D ya etkisiz ya da çok yüksek dozlarda çok az etki oluşturur. Tedavide yüksek doz kalsiyum suplementasyonuna ihtiyaç duyarlar (33,34).
3. Hipofosfatemik Rikets:
  - a. X linked hipofosfatemik Rikets: En sık görülen ve en iyi bilinen formu olup, proksimal tübülüste fosfor emiliminde defekt vardır. PHEX geninde ("phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidase on the X-chromosome) mutasyon vardır. Klinik bulgular genellikle bir yaşından sonra ortaya çıkan, kısa boyluluk, bacaklarda eğilme, Rikets bulguları ile karakterizedir. Laboratuarda hipofosfatemi, hiperfosfatüri, normal veya normale

yakın PTH, normal veya hafif düşük 1.25-dihidroksivitamin D düzeyleri tespit edilir (35,36).

- b. Otozomal dominant hipofosfatemik Rikets: FGF23 geninde mutasyon vardır. Klinik özellikleri açısından X linked hipofosfatemik Rikets'e benzer.
- c. Otozomal resesif hipofosfatemik Rikets: Dentin matrix protein 1 (DMP1) geninde mutasyon olup klinik özellikleri X linked hipofosfatemik Rikets'e benzer. Yalnız klinik özellikleri çocukluk veya daha sonraki dönemde ortaya çıkar.
- d. Hiperkalsüri ile seyreden herediter hipofosfatemik Rikets: SLC34A3 geninde mutasyon saptanmıştır. 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi yüksektir (35,36). Temel olarak böbrekten fosfat kaybı olup, Rikets bulguları ile karakterize bir grup hastalıktır. Tedavide temel olarak fosfat replasmanı (70-100 mg/kg/gün) ve 1.25-dihidroksivitamin D (10-50 ng/kg/gün) replasmanı yapılır. Hiperkalsüri ile seyreden herediter hipofosfatemik Rikets'de D vitamini replasmanı yapılmaz (35,36).

Fosfor verilirken en az 4 dozda verilmelidir. Fosfor Joulie solüsyonu olarak verilebilir. Joulie solüsyonunun litresinde 136 gram dibazik sodyum fosfat, 58.8 gram fosforik asit bulunur. Bu bileşimin her bir mililitresi 30.4 mg fosfor içerir. Fosfatı potasyum fosfat olarak da vermek mümkündür. Bir diğer seçenek nötral fosfat solüsyonudur (litresinde 18.2 gr NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> H<sub>2</sub>O ve 145 gr NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> bulunur). Bu solüsyonun pH'ı nötral olup her bir mililitresinde 20.8 mg fosfor bulunur. Tedavi alan hastalar paratiroid hiperfonksiyonu, hiperkalsemi ve hiperkalsüri açısından monitörize edilmelidir (36).

### KAYNAKLAR

1. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D--new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994; 60: 619-630.
2. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-272.
3. Holick MF. Sunlight "D" dilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. Lancet 2001; 357: 4-6.
4. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004; 29: 664-673.
5. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999; 69: 842-856.
6. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev 2005; 26: 662-687.
7. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr 2004; 79: 820-825.
8. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001; 358: 1500-1503.
9. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. J Cell Biochem 2003; 88: 327-331.
10. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. Lancet 2000; 355: 618-621.
11. Rook GA, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. Immunology 1986; 57: 159-163.
12. Zmuda JM, Cauley JA, Ferrell RE. Molecular epidemiology of vitamin D receptor gene variants. Epidemiol Rev 2000; 22: 203-217.
13. Dimitri P, Bishop N. Rickets: new insights into a re-emerging problem. Curr Opin Orthop 2007; 18: 486-493.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
15. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005; 34: 367-372.
16. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 4-8.
17. Özkan B. Rickets. Güncel Pediatri 2007;1: 34-41.
18. Hatun Ş, Bereket A, Çalıköğlü AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 224-241.

19. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
20. Orbak Z, Hatun Ş, Özkan B, Döneray H, Çizmecioglu F. Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 8-13.
21. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 364-368.
22. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 229-237.
23. Orhon F. Erken bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin özellikleri. Uzmanlık tezi, Erzurum, 2006.
24. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-443.
25. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-3224.
26. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995; 126: 736-741.
27. Greenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Santon BF (Eds). 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: p. 253-263.
28. Zipitis CS, Markides GA, Swann IL. Vitamin D deficiency: prevention or treatment? *Arch Dis Child* 2006; 91: 1011-1014.
29. Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. *Pediatr Int* 2003; 45: 509-511.
30. Kara B, Hatun Ş. Depo D vitamini tedavisi ne kadar masum? Sürekli tıp eğitimi dergisi (STED) 2001;10: 460-461.
31. "Sağlık Bakanlığı Belgeleri". D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Sürekli tıp eğitimi dergisi (STED) 2005; 14: 4-5.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vitamin D Expert Panel Meeting, Final Report. Atlanta, Georgia, October 11-12, 200: www.cdc.gov.
33. Demay MB. Mechanism of vitamin D receptor action. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 204-213.
34. Bouillon R, Verstuyf A, Mathieu C, et al. Vitamin D resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 627-645.
35. Pettifor JM. What's new in hypophosphataemic rickets? *Eur J Pediatr* 2008; Jan 24; [Epub ahead of print].
36. Ataş A, Büyükgebiz A. Herediter hipofosfatemik rikets. *Türkiye Klinikleri Endokrin Dergisi* 2004; 2: 155-161.