

Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets*

Şükrü Hatun¹, Abdullah Bereket², Ali Süha Çalikoğlu³, Behzat Özkan⁴

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Profesörü, North Caroline Üniversitesi Tıp Fakültesi ³Pediyatri Doçenti, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi ⁴Pediyatri Doçenti

Summary: Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu A, Özkan B. (Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, and Turkish Bone Health Group, Turkey). Vitamin D deficiency and nutritional rickets today. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 224-241.

Although Turkey is in a geographical location with abundant sunlight, vitamin D deficiency affecting pregnant women, infants and adolescents continues to be a major problem. In recent years, the importance of establishing programs supporting bone health and vitamin D intake has been raised again and, as a result, daily vitamin D supplements (400 IU) have been recommended for all infants in many countries. Turkey has achieved important milestones with regards to the programs supporting vitamin D; however, the continuation of active rickets as a health problem, especially in rural areas, and in recent years, changes in the lifestyles of women living in urban shantytowns remain important issues. In addition, iatrogenic subclinical D hypervitaminosis has now become a health issue in urban areas. For these reasons, there is a need for health promotion programs for vitamin D in Turkey. Looking at the data retrieved from the literature and Turkish sources, this paper aims to draw attention to the problems of rickets and vitamin D deficiency.

Key words: rickets, vitamin D deficiency.

ÖZET: Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen D vitamini yetersizliği gebe kadınları, bebekleri ve adolesan çağıdaki çocukları etkileyen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Son yıllarda kemik sağlığı ve D vitamini destek programlarının önemi yeniden gündeme gelmiş ve birçok ülkede bütün bebeklere günde 400 IU D vitamini sağlanması önemli bir sağlık hizmeti önceliği olarak kabul edilmiştir. Ülkemiz D vitamini destek programı bakımında önemli mesafeler almış olmasına rağmen, halen kırsal bölgelerimizdeki aktif rikets sorununun devamı ve özellikle son yıllarda kadınların yaşam şeklindeki değişiklik kentsel gecekondü bölgelerinde D vitamini yetersizliğinin bir halk sağlığı sorunu haline gelmesi önemli noktalar. Ayrıca kentsel bölgelerde iatrojenik subklinik D hipervitaminozu da yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerle ülkemizde de D vitamini ile ilgili bir sağlık programına ihtiyaç vardır. Bu yazı, literatürdeki son bilgiler ve ülkemizdeki veriler ışığında D vitamini yetersizliği ve rikets sorununu dikkate getirmeyi amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: rikets, D vitamini yetersizliği.

D vitamini yetersizliği ve rikets, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürürken, son yıllarda ABD ve Avrupa ülkelerinde bazı etnik gruplarda ve çocuklarında rikets vakalarının artması konunun yeniden güncelleşmesine neden oldu^{1,2}. Böylece, başta

D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve D vitamini desteği (suplementasyon) yöntemleri olmak üzere, D vitamini yetersizliğinin nedenleri, maternal D vitamini yetersizliğinin önemi, subklinik D vitamini yetersizliği, rikets patogenezi ve adolesanlarda D vitamini

* Pediyatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği bünyesindeki "Çocuk Kemik Sağlığı Grubu" çalışması olarak hazırlanmıştır. Prof. Dr. Turgay Coşkun, Prof. Dr. Gülbin Gökçay, Prof. Dr. Selim Kurtuluş, Prof. Dr. İmran Özalp, Prof. Dr. Şinasi Özsoylu, Prof. Dr. Tahsin Teziç, Prof. Dr. Nurşen Yordam ve Prof. Dr. Murat Yurdakök tarafından gözden geçirilmiştir.

yetersizliği gibi birçok konu yeniden tartışıldı. Bu süreç sonunda, 'European Society of Pediatric Endocrinology' (ESPE) ve 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) konuyla ilgili ayrıntılı raporlar yayımlayarak dikkatlerin yeniden D vitamini yetersizliğine çevrilmesini sağladı^{3,4}.

Ülkemizde uzun süredir D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel riketsin bebek ve çocukları etkileyen önemli bir sorun olduğu, hastalığın sıklığının %1.67-19 arasında değiştiği bildirilmektedir⁵⁻¹². D vitamini yetersizliğine bağlı rikets konusunda ülkemizde zengin bir literatür vardır ve konu son olarak 1990'da güncel veriler ışığında geniş bir şekilde gözden geçirilmiştir¹³. Toplumun sağlık düzeyindeki gelişme ve sağlık personelinin D vitamini desteği konusundaki çabalarına rağmen, 0-3 yaş grubundaki çocuklarda hâlâ %6 oranında rikets görülen bölgeler olduğu bilinmektedir¹⁴. Yine son yıllarda gebeler ve doğurganlık yaşındaki kadınlarda %80'e varan oranlarda D vitamini yetersizliği bildirilmektedir¹⁵⁻¹⁸. Doğurganlık yaşındaki kadınların yetersiz D vitamini alımı, örtünme ve yaşam tarzı nedeniyle yetersiz güneş ışığı alma gibi nedenlerle ortaya çıkan maternal D vitamini yetersizliği, ülkemizde erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği sıklığının artmasına yol açan önemli bir sorundur. Bu nedenle, yenidoğan döneminden itibaren D vitamini desteği önem kazanmaktadır. Bu durum, özellikle riskli bölgelerde yaşayan bebeklerde verilmesi gereken D vitamini dozu ve başlanma zamanını da önemli kılmaktadır. Ülkemizdeki veriler, D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel riketsin güncel bir sorun olduğunu, anneler ve birinci basamakta çalışan sağlık personeli başta olmak üzere toplum eğitimine önem verilmesi gerektiğini göstermektedir. Ülkemizin kırsal kesimleri ve Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgelerinde D vitamini yetersizliği önemli bir sorunken, büyük şehirlerde yaşayan bebek ve çocuklarda da D vitamininin gereksiz kullanımı yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Çocuk kliniklerine ağır D vitamini hipervitaminozu ile yatan hastaların yanı sıra sağlam çocuk polikliniklerine çok sayıda hiperkalsiüri ve ürolitiazisli hasta başvurduğunu ve hemen hepsinde bebeklik döneminde önerilenden daha fazla D vitamini verildiği bildirilmektedir¹⁹.

Bu yazı, literatürdeki son bilgiler ve ülkemizdeki veriler ışığında D vitamini yetersizliği ve rikets sorununu dikkate getirmeyi amaçlamaktadır.

D vitamini, kemik sağlığı ve rikets

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Kolekalsiferol 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dehidrokolesterolden yapılır ve bu endojen üretim D vitamininin temel kaynağıdır. Ergokalsiferol ise bitkisel sterollerin irradiasyonu ile oluşur ve daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. Vitamin D3 ve D2 benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle, D vitamini olarak isimlendirilebilir. D vitamini, önce karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye {25 (OH)D}, daha sonra böbreklerde 1,25 dihidroksivitamin D'ye {1,25 (OH)₂D} dönüşür. Aktif olan molekül 1,25 (OH)₂D'dir. Aktif D vitamini, vücutta sentez edilmesi, bir yerde sentez edildikten sonra uzaktaki dokularda reseptörler aracılığıyla etki göstermesi ve 'feedback' kontrolünün olması gibi özellikleri nedeniyle bir vitamin olmaktan çok bir steroid hormon gibi davranmaktadır. Hem 25 ve hem de 1 alfa hidroksilaz aktivitesi için Mg gereklidir. Mg, ayrıca PTH salgı ve etkisi için gerekli olan cAMP oluşumunda gereken adenil siklaz aktivitesini artırmaktadır.

25 (OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür ve bu nedenle organizmadaki D vitamin durumunu (sentez, alım ve harcanma) en iyi yansıtan parametre olarak kabul edilmektedir²⁰. 25 (OH)D'nin bir kısmı ise 24-hidroksilaz aktivitesine bağlı olarak 25,24 dihidroksivitamin D'ye dönüşerek inaktive olur. Son yıllarda Asya kökenlilerdeki 25 (OH)D düzeyindeki kronik düşüklüğün 24-hidroksilaz aktivitesindeki artışa bağlı olabileceği, dolayısıyla bu topluluklarda rikets sıklığının daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir²¹.

Aktif D vitamininin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini korumaktır. Vitamin D yokluğunda Ca emilimi %10-15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar²⁰. D vitamini böbreklerden Ca ve P geri emilimini artırmakla birlikte, böbrekler asıl olarak PTH'in hedef dokusudur. Vitamin D'nin hem osteoblast hem de osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü olduğu bilinmektedir. Organizmada Ca dengesi bağırsaklar, P dengesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. Organizmadaki 25 (OH)D düzeyinin normal olduğu durumlarda D

vitamini kemiklerin mineralizasyonu üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Bir başka deyişle, bağırsaklardan Ca emiliminin yeterli olduğu durumlarda 1,25 (OH)₂D düzeyi de normal olmakta ve bu aktif hormonun etkisiyle bir taraftan bağırsaklardan Ca ve P emilimi sağlanırken, öte yanda kemik mineralizasyonu devam etmektedir. Organizmada 25 (OH)D düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde ve/veya bağırsaklardan Ca emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-hidroksilaz enzimi aktive olmakta ve 1,25 (OH)₂D düzeyi yükselmektedir²². Bu durumda D vitamininin kemiklerden Ca mobilize edici etkisi devreye girmektedir. Organizma için serum Ca düzeyi daha önemli olduğundan, artmış 1,25 (OH)₂D ve PTH aktivitesinin ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden Ca mobilize edilerek serum Ca düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır. *İşte nütrisyonel şekli rikets D vitamini veya Ca yetersizliği sonucu organizmanın Ca dengesinin intestinal emilim yerine, kemiklerden Ca mobilizasyonu ile sağlandığı bu süreç sonunda gelişmektedir*²³. Kemik mineralizasyonu sürecinde hidroksiapatit kristalleri yapımında hem Ca hem de P bulunduğundan P yetersizliği durumunda da mineralizasyon bozulmakta, ancak bu durumda kemiklerden Ca mobilizasyonu olmamaktadır. Yetersiz Ca alımı ve/veya Ca emilimini bozan beslenme şekli nedeniyle oluşan negatif Ca bilançosunun serum 25 (OH)D düzeyi normal olan çocuklarda rikets neden olması ve rikets bulgularının yalnızca yeterli Ca verilmesi ile düzelmesi rikets gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığını göstermektedir²⁴.

D vitamini, PTH ve Ca dengesi arasındaki bu ilişkiler nedeniyle D vitamini yeterliliği, PTH yükselmesine neden olmayacak serum 25 (OH)D düzeyi (“eşik değer”) saptanarak değerlendirilmektedir. Erişkinlerdeki çalışmalar 25 (OH)D düzeyinin 37.5 nmol/L (15 ng/ml) altına indiğinde PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte, dolayısıyla 15 ng/ml değeri, erişkinlerde 25 (OH)D yeterliliği için ‘eşik değer’ olarak kabul edilmektedir²⁵⁻²⁷. Bu eşik değer, 25 (OH)D düzeyinin en düşük olduğu kış ve kış sonu aylar için daha çok geçerlidir. Çocuklarda D vitamini yeterliliği için tanımlanmış bir ‘eşik değer’ bulunmamakla birlikte, serum 25 (OH)D düzeyinin 27.5 nmol/

L (11 ng/ml)'nin altında olması D vitamini yetersizliği olarak kabul edilmektedir^{3,28}. Organizma, 25 (OH)D düzeyi 11 ng/ml'nin altına indiğinde 1,25 (OH)₂D düzeyini yükseltmekte; artan aktif D vitamini etkisiyle kemiklerden Ca mobilize edilerek bir ‘kompanzasyon’ sağlanmakta, ancak serum Ca düzeyini normal değerlere yaklaştıran bu süreç kemik mineralizasyonunu bozmaktadır. Bu nedenle, yeni tanı konulmuş rikets olgularında veya kışın, 25 (OH)D düzeyi düşük olan ama henüz rikets bulguları olmayan çocuklarda PTH ve 1,25 (OH)₂D düzeyi yüksek ölçülmektedir^{23,29}. Bu durum, yani serum 1,25 (OH)₂D düzeyi yüksekken rikets bulgularının varlığı ilk bakışta bir paradoks olarak görünse de, aslında, artmış 1,25 (OH)₂D kemiklerden Ca mobilize ederek mineralizasyonu olumsuz etkilemektedir. Bu durum, yani 25 (OH)D düzeylerinin rikets bulguları ile daha yakın ilişki göstermesi, 25 (OH)D' nin sadece bir prekürsor veya depo şekli olmaktan öte aktif hormon görevi yaptığına da işaret etmektedir³⁰. *Bütün bu nedenlerle, organizma açısından en fizyolojik durum, serum 25 (OH)D düzeyinin PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan/emilen Ca miktarının yeterli olmasıdır. Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25 (OH)₂D düzeyi nedeniyle kemik ‘turnover’ı artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir*^{31,32}. *Bu nedenle, subklinik D vitamini yetersizliği, bir başka deyişle henüz riketse ait bulguların olmadığı, ama PTH yükselmesine neden olan 25 (OH)D düşüklüğü önem kazanmaktadır. Nasıl demir eksikliğinde, anemi olmasa da demir eksikliğinin organizma için zararları söz konusu ise D vitamini yetersizliğinde de aktif rikets bulguları olmasa bile bu yetersizliğin olumsuz sonuçları oluşmaktadır. 25 (OH)D düzey düşüklüğü yalnızca basit bir biyokimyasal bozukluk olmayıp; beraberinde PTH salınımında artma, kemik yapım-yıkım hızında artma, osteoporoz, hafif osteomalazi ve kalça veya diğer kemiklerdeki kırık olasılığında artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgulara yol açmaktadır. Örneğin, kışın örtünme nedeniyle 25 (OH)D düzeyleri çok düşen ve D vitamini almayan kişilerin kemikleri PTH ve 1,25 (OH)₂D gibi ‘osteotropik’ hormonların etkileriyle karşılaşmakta, yazın D vitamini düzeyleri normale dönse de, bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Bir başka söyleyişle rikets geliştirmeyen ama PTH yükselmesine neden olacak şiddetteki subklinik D vitamini yetersizliği halk sağlığı açısından önemli bir sorun konumuna gelmektedir. Bütün bunların yanı sıra,*

son yıllarda 1,25 (OH)₂D'nin iskelet kası, immün sistem ve 'nerve growth factor' gibi proteinlerin indüksiyonu ve hücre farklılaşmasında düzenleyici role sahip olduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket ettiği³³ ve D vitamini yetersizliğinin diyabet, koroner kalp hastalığı ve tüberküloz için hazırlayıcı risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir^{34,35}. Yine vitamin D reseptör polimorfizmi ile çeşitli hastalıklar (tüberküloz, psöriazis, osteoporoz, prostat kanseri, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi) arasında ilişki kurulmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada diyetle D vitamini alınmasının tip 1 diyabet riskini azalttığı ileri sürülmüştür³⁶. Bütün bunlar fetal yaşamdan itibaren D vitamini yetersizliğinin riketsle birlikte diğer olumsuz sonuçlarına dikkat etmemiz gerektiğini göstermektedir.

Kemik metabolizması ve rikets patogenezi

Kemik dokusu fetal yaşamdan itibaren aktif bir metabolik sürece sahiptir; bu devamlı yıkım ve yapım süreci sonunda iskeletteki toplam Ca doğumda 25 gr'dan erişkin dönemde kadınlarda 900, erkeklerde 1200 gr'a yükselir³⁷. Hem yeni kemik yapımı hem de mikro-hasarlar nedeniyle eskimiş kemik dokusunun yeniden yapımı için Ca ve P gereksinimi vardır. İskelet sistemi kortikal ve trabeküler kemiklerden oluşur ve her iki kemik türünün sağlamlığının korunması kemik dokusundaki bu yapım ve yıkım süreciyle yakından ilgilidir. Kemik dokusundaki Ca kemiklerin sağlamlığından sorumlu olduğu gibi, kemik aynı zamanda önemli bir Ca deposudur. Kemik dokusundaki yapım sürecinden osteoblast, yıkım sürecinden osteoklast sorumludur. Rikets, gelişmesini tamamlamamış (epifizlerin açık olduğu dönemde) kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir. Osteomalazi ise, epifizler kapandıktan sonra, eskimiş kemik dokusunun tamiri sırasında mineralizasyon yetersizliği olması demektir ve bu durumda yalnızca kemiklerin sağlamlığı etkilenecektir.

Organizmada enkontral kemikleşme büyüme plağından başlar. Kondrositler, dinlenme, proliferasyon, matürasyon ve hipertrofi aşamalarından geçerek terminal farklılaşmaya uğramakta ve mineralizasyon gerçekleşmektedir³⁸. Büyüme plağında farklı bölgelerdeki kondrositler spesifik proteinler ve farklılaşma modülatörleri üretmektedir. Örneğin dinlenme ve

profilerasyon zonundaki kondrositler kıkırdak farklılaşmasında önemli rolü olan tip II kollajen ve 'cartilage-specific proteoglycan aggregan' genlerini eksprese ederken, alt proliferatif bölgedeki kondrositler ise I PTH/PTHrP reseptör genleri ekspres etmektedir. Olgun ve üst hipertrofik zondaki kondrositler Ca alımında aktif rol oynamaktadır. Son yıllarda kemik yapımında önemli rolü olan kıkırdak gelişiminde 'extracellular Ca²⁺-sensing receptor'lerin düzenleyici rolü üzerinde durulmaktadır^{39,40}. Bunun ötesinde aynı reseptörlerin PTH salgılanması, renal P geri emilimi gibi Ca/P metabolizması ile doğrudan ilgili olduğu ileri sürülmektedir⁴¹. Rikets gelişim sürecinde Ca ve/veya P yetersizliği nedeniyle büyüme plağındaki fizyolojik süreç aksamakta ve büyüme plağında dizorganizasyon ve genişleme meydana gelmektedir^{39,42}. Bir başka söyleyişle mineralizasyon aksayınca hipertrofik zondaki kondrositler tarafından uygunsuz miktarda matriks proteini yapılmakta, bu sürece alkalin fosfataz (ALP) yükselmesi eşlik etmektedir. Gecikmiş veya yetersiz mineralizasyon nedeniyle kemik metafizleri de yumuşamakta ve düzensizleşmektedir.

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 çıkar²³. Özetle, önce 25 (OH)D düzeyi ve buna paralel olarak intestinal Ca ve P emilimi azalmaktadır. İntestinal emilimin azalması ile birlikte hem epifizyal kıkırdakın mineralizasyonu yetersizleşmeye başlamakta hem de serum Ca dengesinin korunması güçleşmektedir. 25 (OH)D düzeyindeki azalma belli bir eşik değerden sonra Ca düşüklüğü üzerinden PTH salgısını artırmakta ve bundan sonra organizma temel olarak serum Ca düzeyini düzenlemek için çaba göstermekte, bunun için PTH ve 1,25 (OH)₂D etkisiyle kemiklerden Ca mobilize edilmektedir. PTH'nın artması ayrıca serum P düşüşünü hızlandırmaktadır. Kemiklerden Ca mobilize edilirken epifizyal kıkırdak 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 (OH)₂D etkisine rağmen serum Ca dengesi de korunamaz hale gelmektedir. D vitamini yetersizliği olan bir çocukta rikets bulgularının gelişimi ve Ca dengesinin sağlayan kompanzasyon süreci farklılık göstermekte, özellikle

erken bebeklik döneminde PTH cevabının güçsüz ve kemiklerin Ca rezervinin yetersiz olması nedeniyle daha sık hipokalsemi görülürken, adolesan ve ileri yaşlarda ancak ağır ve uzun süreli D vitamini yetersizliklerinde hipokalsemi görülmektedir².

Çocukluk çağında D vitamini yetersizliğinin nedenleri

Amerikan Gıda ve Beslenme Kurulu'na (*Food and Nutrition Board of the Commission on Life Sciences of the National Research Council*) göre günlük D vitamini gereksinimi bebekler için 400 IU/gün, 50 yaşına kadar 200 IU/gün, 51-70 yaş arası için 400 IU/gün, sonraki yaşlar için 600 IU/gün olarak belirlenmiştir⁴. Bebeklerde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk sekiz haftasında bebeklerin serum 25 (OH)D düzeyleri annelerinki ile korelasyon göstermekte, sonraki aylarda ise güneş ışığı daha belirleyici olmaktadır⁴³. *Maternal ve anne sütündeki D vitamini düzeyleri arasında ilişki olduğu göz önüne alınrsa, erken bebeklik dönemindeki klinik ve subklinik D vitamini yetersizliği açısından en önemli risk faktörünü maternal D vitamini yetersizliği oluşturmaktadır*. Son yıllarda gelişmekte olan ülkelerden yapılan yayınlar ve gelişmiş ülkelerdeki etnik/dinsel azınlıklarla ilgili raporlar maternal D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğunu göstermektedir². Maternal D vitamini yetersizliği, dini/kültürel nedenlerle örtünen ve gündüz zamanını ev içinde geçiren kadınlarda sık görülmekte ve bu kadınlarda kronik D vitamini yetersizliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm saptanmaktadır⁴⁴⁻⁴⁷.

Ülkemizde uzun zamandır değişik ölçülerde maternal D vitamini yetersizliği sorunu olduğu üzerinde durulmaktadır. Hasanoğlu ve arkadaşları⁴⁸ 1981'de Ankara Doğumevi ve Hacettepe Tıp Fakültesi'nde doğum yapan 60 kadını kış ve yaz aylarında doğum yapmalarına göre ayırarak anne ve kordon kanında 25-hidroksikolekalsiferol çalışmışlardır. 25-hidroksikolekalsiferol düzeyini kış grubundaki annelerin %20'sinde 3 ng/ml'nin altında (bu araştırmadaki ölçütlere göre osteomalazi geliştirecek düzeyde), kordon kanlarında ise %54.3'ünde 3 ng/ml'nin altında, bunların yarısında ise ölçülemeyecek kadar düşük bulmuşlardır. Yaz grubundaki annelerin hepsinin 25-hidroksikolekalsiferol düzeyleri 3 ng/ml'nin üstünde olmasına (bu araştırmanın ölçütlerine göre

normal sınırlarda) karşın, kordon kanlarının %20'sinde 3 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Aydın ve arkadaşları⁴⁹ tarafından 1988'de İstanbul'da yapılan bir araştırmada kış sonu ve yaz sonu incelenen toplam 100 doğum yapan kadından yaz sonu doğum yapanların ortalama 25 (OH) D vitamini düzeyi 16.4 ng/dl (bu araştırmaya göre kritik düzey olan 10 ng/dl'nin üzerinde) iken, kış sonu doğum yapan kadınların ortalama 25 (OH) D vitamini düzeyi 5.7 ng/dl bulunmuştur.

Son yıllarda maternal D vitamini durumunu inceleyen araştırmalar, son 15-20 yılda ülkemizdeki sosyoekonomik değişimlere rağmen maternal D vitamini yetersizliğinin sıklığında ve şiddetinde bir azalma olmadığını göstermektedir. Son iki yıl içinde İstanbul, Ankara ve Kocaeli'de yapılan bu çalışmaların özet sonuçları Tablo I'de sunulmuştur¹⁶⁻¹⁸. Tablodan anlaşılacağı üzere, ülkemizin kentsel bölgelerinde yaşayan annelerin büyük çoğunluğunda (%46-80) orta veya şiddetli düzeylerde D vitamini yetersizliği sorunu vardır. Hacettepe çalışmasında şiddetli D vitamini yetersizliği olan kadınların %40'ında osteopeni saptanmış ve aynı çalışmada yenidoğan bebeklerin %80'nin 25 (OH)D₃ düzeyi < 25 nmol/L olarak saptanmıştır. Her üç araştırmada sosyoekonomik düzey ve örtülü giyinme şekli ile maternal D vitamini yetersizliği arasında değişik düzeylerde ilişki olduğu bildirilmektedir. Kocaeli bölgesinde maternal D vitamin yetersizliğinin daha yüksek oranda ve daha şiddetli düzeyde olması, araştırmanın kış sonunda yapılması kadar bölgesel faktörlere (kentsel ve endüstriyel hava kirliliği, sonbaharla birlikte güneşli gün sayısında belirgin azalma, giyinme şekli gibi) de bağlı görünmektedir. Atmosferik hava kirliliğinin de kentlerdeki D vitamini yetersizliğine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. Yeni Delhi'den yayınlanan çalışmalarda kentsel hava kirliliğinin ultraviyole etkisini bozarak güneşli bölgelerde yaşanmasına karşın çocuklarda ve erişkinlerde D vitamini düşüklüğüne neden olabileceğine dikkat çekilmektedir (46,50).

*Son yıllarda maternal D vitamini yetersizliğinin dental enamel hipoplazi, infantil rikets, konjenital katarakt gibi iyi bilinen etkileri yanında fetal beyin gelişimi, posnatal baş çevresi ve boy uzamasını etkilediği ileri sürülmektedir*⁵¹. Bütün bu nedenlerle maternal D vitamini yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmelidir. *Maternal D*

Tablo I. Günümüzde ülkemizin değişik kentlerinde maternal D vitamini durumu¹⁶⁻¹⁸

	İstanbul	Ankara	Kocaeli
Sayı	48	50	78
Zaman	Yaz	Ekim-Kasım	Mart-Mayıs
25 (OH)D düzeyi < 40 nmol/L kadın oranı (Orta derecede yetersizlik)	%67	%85	%95
25 (OH)D düzeyi < 5 nmol/L kadın oranı (Şiddetli yetersizlik)	%54	%46	%80

vitamini yetersizliği zemininde gelişen rikets vakaları yaşamın erken döneminde (ilk üç ayda) daha sık görülmekte, bu dönemde hem PTH cevabının hem de kemik Ca rezervinin yetersizliği nedeniyle semptomatik hipokalsemi sık görülmekte ve hipokalsemiye bağlı kardiyomiopati olguları bildirilmektedir^{2,52}. Yakın zamandaki bir yayında Erzurum bölgesindeki rikets vakalarının %1.9'nun ilk üç ayda başvurduğu bildirilmiş, ayrıca vakaların %6.8'inin jeneralize nöbet ile getirildiği belirtilmiştir¹⁴.

Bebeklerin bir diğer D vitamini kaynağı olan anne sütünün 1 litresinde 12-60 IU D vitamini bulunmakta ve bu miktar bebeklerin günlük 400 IU olan gereksinimini karşılamamaktadır⁴. Benzer şekilde besinlerde D vitamini yetersizdir. Bununla birlikte somon balığı ve balık karaciğer yağı gibi besinler D vitamini bakımından zengindir. D vitamini ile güçlendirilmiş sütlerin bir litresinde 400 IU D vitamini bulunmaktadır. Bu durumda bebeklik döneminden itibaren güneş ışınları yoluyla D vitamin sentezi veya dışarıdan D vitamini desteği en önemli D vitamini kaynağı olmaktadır. Specker ve arkadaşlarına göre, bebekte 11 ng/ml üzerinde 25 (OH) D düzeyi sağlanması için bebeklerin ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği annelerinin D vitamini düzeyine göre değişmektedir⁴³. Buna göre düşük serum D vitamin düzeyine sahip {25 (OH) D < 35 ng/ml} annelerin bebekleri üzerlerinde yalnızca bez varken haftada 10-30 dakika, baş açık, gövdeleri giyinik iken haftada 30 dakika-2 saat arasında güneş ışığı almaktadır. Annelerin D vitamin düzeyleri normalse, bebeklerin bez varken 10 dakikadan az, giyinik olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterli olmaktadır. Bir başka görüşe göre vücudun %6'sının bir "minimal erythermal dose (MED)"

ultraviyole enerjisine haftada 2-3 kez beş dakika karşılaştığında yaklaşık 1.000 IU D vitamin sentez edilmektedir³. Güneş koruyucu kremlerin D vitamini sentezini %97 oranında azalttığı ve camdan geçerek gelen güneş ışınlarının sentez için uygun olmadığı bilinmektedir. Düşük D vitamini düzeyine sahip annelerin yaşam şekilleri (ev içinde daha çok zaman geçirmek, kültürel nedenlerle çocukların ev dışına çıkarılmaması, evlerin balkonsuz olması veya güneş ışınlarını engelleyen sık apartmanlı mahallelerde yaşamak gibi) bebeklerinin de yetersiz güneş görmesine neden olmaktadır. Bu faktörlere kentsel hava kirliliği nedeniyle yeryüzüne ulaşan ultraviyole ışınlarının D vitamini sentezini sağlayacak dalga boyunda olmaması eklenmektedir^{50,53}. Ülkemizdeki gözlemler de ailelerin özellikle kışın çocuklarını ev dışına çıkarmaması ve kundak gibi güneş ışıklarıyla karşılaşmayı önleyen giyim şeklini tercih etmesinin rikets riskini artırdığını göstermektedir¹⁴ Epidemiyolojik olarak güneş ışığıyla yetersiz karşılaşmanın yanında, marasmus, prematürite, uzun süre anne sütü verilmesi, beslenme desteğinin yetersiz olması, düşük sosyoekonomik düzey ve annenin eğitim yetersizliği bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği için risk oluşturmaktadır.

Afrika'daki rikets vakalarında Ca yetersizliğinin veya bölgesel diyetlerdeki Ca emilimini azaltan fitat, okzalit, tannat, ve fosfat gibi maddeleri içeren beslenme şeklinin temel faktör olduğu bilinmektedir⁴. Temel olarak kalsiyum eksikliğine bağlı rikets vakaları Güney Afrika, Nijerya ve Bangladeş'ten de bildirilmektedir^{54,55}. Ülkemizden şimdiye kadar diyetdeki kalsiyum eksikliğine bağlı rikets vakası bildirmemiştir.

Riketsin klinik ve laboratuvar bulguları

Nütrisyonel riketsin klinik bulguları, epifizyal kırırdağın gelişiminin bozulmasına ve dolayısıyla büyüme plağında mineralize olamayan osteoid doku birikimine, genel mineralizasyon yetersizliği ve osteotropik hormonların {PTH ve yüksek 1.25 (OH)₂D} etkisiyle kemik sağlamlığının azalmasına, serum ve hücre içi kalsiyum ve fosfor düzeyindeki değişikliklere ve son olarak riketsle birlikte olan diğer sorunlara bağlıdır. Rikets, epifizlerin kapanmasına kadar yaşamın her döneminde görülebilmekle birlikte hastaların büyük çoğunluğu 1.5 yaşından önce görülmektedir. Örneğin Erzurum bölgesindeki 526 rikets vakasının %10.6'sı ilk altı ay içinde, %42.6'sı 7-12 ay arasında, %26.9'u 13-18 ay arasında, %19.9'u ise 19-36 ay içinde tanı almıştır¹⁴ (Tablo II). *Riketsin klinik bulgularının yaş grubuna göre değişiklik gösterdiği, erken bebeklik döneminde hastaların daha çok hipokalsemik nöbet ile başvurabileceği ve bu nedenle enfeksiyon hastalıklarına eşlik eden konvülsiyonları değerlendirirken mutlaka serum Ca düzeyine bakılması gerektiği akılda tutulmalıdır.* Rikets vakalarının daha çok kış sonu başvurduğu bilinmektedir.

Riketse bağlı başvuru yakınmalarının sıklığı vaka serilerine göre değişmektedir^{14,56}. Bu serilerde büyüme geriliği ve iştahsızlık gibi ortak yakınmalar olmakla birlikte ülkemizde solunum yolu semptomları ile başvurunun daha sık olduğu dikkat çekmektedir. Bilindiği gibi riketsin bir komplikasyonu olarak solunum yolu enfeksiyonları sıklığı artmaktadır ve az gelişmiş ülkelerde riketsli çocuklarda pnömoni sıklığının 13 kat daha fazla olduğuna dikkat çekilmek-

tedir⁵⁷. Van bölgesinden 2001 yılında 56 raşitik pnömopati çocuğun bildirilmesi ve bu hastalardaki mortalite oranının %14'lere varması konunun ülkemiz için güncellik ve önemini bir kez daha göstermiştir⁵⁸. Bu hastalarda segmental, lobar atelektaziler, interstisiyel pnömoni, kardiyomegali ve pulmoner konusta belirginleşme gibi bulgular saptanmaktadır. Ağır rikets vakalarında akciğer grafisi ile raşitik pnömopati bulgusu aranmalıdır. Bazı ağır rikets hastalarında hipo-kalsemiye bağlı miyokardiyopati ve kalp yetmezliği görülebileceği akılda tutulmalıdır *Sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde hangi yakınma ile başvurursa vursun, ilk üç yaştaki bütün çocukların rikets bulguları bakımından değerlendirilmesi ve şüphede kalınan durumlarda radyolojik ve biyokimyasal bulgular ile tanının kesinleştirilmesi gereklidir.*

Riketse ait fizik muayene bulguları hastalığın evresine göre değişmektedir. Başlangıç döneminde hiçbir fizik bulgu olmamasına karşın, ileri dönemlerde hastalar kemik kırıkları ile başvurabilmektedir. Değişik kaynaklara göre rikets olgularında saptanan fizik muayene bulguları Tablo III'de özetlenmiştir^{1,23,59,60}. *Bu bulgular arasında el bileklerinde genişleme ve raşitik çıkıntılar en özgün ve duyarlı bulgu kombinasyonu olarak belirtilmektedir⁵⁹. İlerlemiş rikets vakalarında yetersiz ağırlık alımı ve boy kısalığının önemli bir bulgu olabileceği, yürüme çağındaki çocuklarda hipotoninin sık görüldüğü akılda tutulmalıdır. Riketsin en klasik bulgularından olan kraniotabesin ilk üç ayda fizyolojik olduğu ve ilk altı ayda yalnızca kraniotabes pozitifliğine göre rikets tanısı konarak yüksek doz D vitamini verilmesinin sakıncalı olabileceği unutulmamalıdır.*

Tablo II. Erzurum bölgesinde rikets vakalarının başvuru yakınmaları (0-3 yaş arasındaki vakaların ortak bulguları)¹⁴

Yakınma	Vaka sayısı	%
Solunum sistemi yakınmaları	136	25.9
Ayaklar üzerine basamama, fizik gelişme geriliği, yürüyememe	107	20.5
Terleme	82	15.5
İştahsızlık, kilo alamama	52	9.8
Diş çıkarmada gecikme	44	8.4
Havale geçirme	36	6.8
Bacaklarda eğrilik	31	5.8
Diğer	38	7.2
Toplam	526	100

Tablo III. Rikets bulguları

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

Seyrek de olsa ağır nutrisyonel rikets vakalarında miyelofibroze bağlı hepatosplenomegali olabileceği bilinmektedir⁶¹.

Rikets tanısında genellikle radyolojik bulgular tanıyı kolaylaştırmakta ve erken bebeklik dönemi dışında, vakaların hemen tümünde radyolojik bulgu saptanmaktadır. *Riketsle bağlı klasik radyolojik bulgular büyüme plağı bölgesinde genişleme, metafizyel sınırda düzensizlik, fırçalaşma ve çanaklaşma ile genel osteopenidir*^{23,62} İlerlemiş vakalarda değişik iyileşme aşamalarında kırıklar olabilir. Radyolojik değerlendirme iyileşmiş rikets vakaları bakımından da değerlidir. Bilindiği gibi rikets vakalarının bir kısmı kendiliğinden iyileşmekte, ama yürüme gecikmesi, fontanel kapanmasında gecikme gibi bulgular geleceğe sarkmaktadır. Bu tür vakalarda hemen nörolojik bir sorun aranmadan çekilecek el bilek grafisinde metafiz ucunda kalsiyum çökme bandının görülmesi ile iyileşmiş rikets tanısı konulabilmektedir.

Rikets tanısının kesinleştirilmesi için her zaman biyokimyasal bulgulara gereksinim vardır. Organizmada D vitamini yetersizliğine bağlı klinik ve radyolojik bulguların oluşumuna kadar geçen dönemde hipo/normo kalsemi, hipo/normo fosfatemi, ALP yüksekliği, PTH yüksekliği, 25 (OH) D düşüklüğü, 1,25 (OH)₂ D düzeylerinin normal, yüksek ve düşük olma olasılığı vardır. Genel olarak riketsle ait biyokimyasal bulgular riketsin dönemlerine göre değişmektedir (Tablo IV). Bu genel kurala rağmen rikets vakaları, oldukça değişken biyokimyasal bulgular ile başvurabilmektedirler. Hastaların %60'ında hipokalsemi saptanırken bütün olgularda ALP'ın yüksek olduğu gözlenmektedir⁶⁰. Ancak ALP düzeyleri yorumlanırken kullanılan ölçüm yöntemi ve o laboratuvara özgün normal değerler dikkate alınmalıdır. Bazı hastane laboratuvarlarında normal değerler bebeklik döneminde 800 IU'ye kadar çıkabilmektedir. Özellikle ticari

Tablo IV. Rikets evresine göre biyokimyasal bulgular

Evre	Kalsiyum	Fosfor	Alkalen fosfataz	Parathormon	25(OH) D	1,25 (OH) ₂ D
I	D	N, D	Y	Y	D	D, N, Y
II	N	D	Y	Y	D	N, Y
III	D	D	Y	Y	D	N, Y

D düşük, N normal, Y yüksek

laboratuvarlarda referans değerleri olarak erişkin değerleri verilmekte ve bu durum ilgili hekim tarafından bilinmezse ALP yanlış olarak yüksek değerlendirilmektedir. ALP ve diğer {Ca, P, Mg ve 25 (OH)D} çalışmalar için kanın açken alınması ve turnike kullanılmaması gereklidir⁶³. Deterjanlı ve antikoagulanlı tüplere alınan kan örneklerinde ALP düşük ölçülebilir ve kan bekletilirse düzeyi yükselir. ALP düzeyi, hipotiroidi, Zn eksikliği, skorbüt, malnütrisyon, hipofosfatazya, Turner sendromu, akandropazi, D vitamini intoksikasyonu, hipomagnezemi ve masif kan transfüzyonlarında düşük ölçülmektedir⁶³. D vitamini tedavisi sırasında ALP'ın önce bir alevlenme yaptığı ve 2-4 haftada normale döndüğü unutulmamalıdır. Yine ALP değerleri yorumlanırken yaş dikkate alınmalı; yenidoğanda, büyümenin hızlı olduğu ilk iki yaşta ve adolesan döneminde fizyolojik olarak yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca marasmus ve kwashiorkor vakalarında birlikte rikets olsa bile ALP'ın yükselmeyeceği (bir Zn-bağımlı enzimdir) hatırlanmalıdır. Genel olarak açlıkta alınan örneklerde P değerlerinin düşük veya normal (belki küçük bebeklerde yüksek) olabileceği, bu nedenle de P'nin D vitamini yetersizliği için zayıf bir gösterge olduğu belirtilmektedir³. Bu nedenle ülkemizde erken bebeklik dönemindeki hipokalsemi vakalarında, özellikle ALP yüksekse başlangıç P değeri normal, hatta yüksek olsa bile D vitamini yetersizliği araştırılmalıdır.

Tedavi ve prognoz

Nütrisyonel 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 iki 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 veya bölünmüş dozlarda oral veya parenteral verilmesine dayanmaktadır^{2-4,23,64}. Her iki tedavi yöntemi ile birlikte Ca verilme gereksinimi ayrıca tartışma konusudur. Aşağıda bu tedavi yaklaşımları ile ilgili tartışmalar özetlenmiştir.

1. Rikets tanısı alan hastalara bir günde tek veya bölünmüş dozlarda yüksek doz D vitamini verilmesi 'stosstherapy' olarak isimlendiril-

mektedir ve bu yöntemin önerildiği araştırma Laurence Finberg tarafından 1994'de yayımlanmıştır⁶⁴. 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 arasındaki (üç hasta altı aydan küçüktür) 42 hastaya 600.000 vitamin D2'yi iki saat arayla altı dozda oral vermiş ve daha sonra hastaları izlemiştir. Hipokalsemi olan hastalara ayrıca günde 1000 mg olacak şekilde Ca 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 rağmen Ca 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, 600.000 IU D vitaminin hem riketsin iyileşmesini sağladığını hem de en az üç ay yetecek miktarda D vitamini deposu yarattığını (bu nedenle 'stosstherapy'den üç ay sonra 400 IU D vitamini verilmesi uygun olacaktır), erken düzelleme nedeniyle hipofosfatemik riketsle ayırıcı tanının daha erken yapılabildiğini belirterek rikets tedavisinde bu yöntemin tercih edilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Finberg aynı yazıda, sekonder hiperparatiroidizme rağmen hipokalsemi görülmesini D vitamini yetersizliği nedeniyle kemiklerde meydana gelen PTH cevapsızlığına bağlamış, ayrıca düşük dozlarda verilen D vitaminin PO₄ düzeyinde ani artışa ve dolayısıyla kemiklere hızlı Ca ve P 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 veya malabsorpsiyon durumlarında parenteral yolun tercih edilebileceği belirtilmektedir⁴. Aynı yazıda hipokalsemiyi önlemek için (hızlı mineralizasyon ve "hungry bone syndrome" nedeniyle)

iki hafta süre kalsiyum verilmesi önerilmektedir. Bazı uzmanlar, tek doz 600.000 IU yerine ayda 10.000-50.000 IU 3-6 ay D vitamini enjeksiyonu önermektedir⁶⁵.

3. Finberg'in çalışmasından önce Kuveyt'te yapılan bir başka çalışmada 600.000 IU kas içine D vitamini tedavisi ile günde 2000 IU dört hafta oral D vitamini tedavi seçeneği karşılaştırılmış ve 600.000 IU D vitamini alan grupta D vitamin intoksikasyonuna rastlanmamıştır⁶⁶. 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 üç tedavi seçeneği karşılaştırılmış ve 600.000 IU oral D vitamini verilen grupta %30 oranında hiperkalsemi bildirilmiştir⁶⁷.

5. Uzun süreli D vitamini tedavisi konusunda farklı doz ve süreler önerilmektedir. Shaw ve Pall² altı aydan küçük bebeklerde 3.000 IU, altı aydan büyüklerde 6.000 IU D vitamini 6-16 hafta süre verilmesini, Joiner ve arkadaşları²³ 600-1000 IU D vitamini ALP ve iskelet deformiteleri normale dönüncüye kadar verilmesini, Root ve Diamond⁶⁵ ise 1.000-2.000 IU D vitamini birkaç hafta verilmesini önermektedir. Özellikle hipokalsemik olanlar olmak üzere genel olarak uzun süreli tedavi ile birlikte 50-100 mg/kg elementer kalsiyum verilmesi önerilmektedir.

6. D vitamininin yarı ömrü 20-30 gün, 25 (OH) D'nin yarı ömrü 20 gün olduğundan 'stosstherapy' ile en önemli tedirginlik D vitamini intoksikasyonundan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte D vitamini intoksikasyonu vakaları genellikle rikets tanısı kesin olmayan hastalara yüksek doz D vitamini verilmesinden kaynaklanmaktadır. D vitamini yetersizliği olan bir hastada 25 (OH) D düzeyleri çok düşüktür ve D vitamini yüksek doz verince 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)₂ D düzeyi normale dönecek ve kemiklerden Ca 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 dört hafta sonra radyolojik olarak tam bir düzelme saptanmasına karşın malnütrisyon ve riketsi olan çocuklarda tedavinin dördüncü haftasında radyolojik olarak bir düzelme saptanmamış ve ikinci bir 600.000 IU D vitamini dozuna gereksinim duyulmuştur⁶⁸. 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.

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 ile tedavinin ise özellikle erken yaştaki rikets vakalarında hiperkalsemiye yol açabilme 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 elementer Ca sağlayabilecek eş zamanlı kalsiyum tedavisi ile birlikte, 300.000 IU 'stosstherapy' PO D vitamini tedavisinin en uygun tedavi seçeneği olacağı düşüncesindeyiz.* Ağır vakalarda, iki hafta sonra özellikle radyolojik ve laboratuvar olarak yapılacak ikinci bir değerlendirmeden sonra, yeterli yanıt elde edilemeyen hastalarda ikinci bir doz (300.000 U) 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.

D vitamini yetersizliğine bağlı rikets, hipokalsemik nöbet, kardiyomiyopati ve raşitik pnömopati gibi yaşamı tehdit eden sorunlara yol açmakla birlikte tedaviye cevabı iyi olan bir hastalıktır. Yeterli D vitamini ve Ca 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 veya fontanelleri geç kapanabilmektedir. Kemiklerdeki şiddetli eğrilmeler cerrahi girişime gerek kalmadan yıllar içinde düzelmektedir.

Bununla birlikte ilerlemiş vakalarda üst ekstremitelerdeki kavislenme, göğüs deformitesi, raşitik pelvis ve boy kısalığı gibi bulgular kalıcı olabilmektedir.

Riketsste kemiğin dayanma gücünü sağlayan inorganik kısmı azaldığı için en fazla yük binen kısımlarda deformite olur. Deformiteler büyük çoğunlukla tedavi sonrası kendiliğinden iyileştiğinden nütrisyonel riketsde ortopedik tedavi nadiren gerekir. Cerrahi tedavi daha çok hipofosfatemik rikets vakalarında gerekli olmaktadır. Nütrisyonel riketsde seyrek olarak hasta açısız deformiteler nedeniyle artan ağrılardan yakınuyorsa ortopedik tedavi endikasyonu doğabilir. Riketsin ortezle tedavisinde başarı sağlanamamıştır. Tedavide osteotomiler ile alt ekstremitenin mekanik aksını düzeltmek gerekebilir. Dizin varus deformitesi riketsste cerrahi olarak en sık düzeltilen deformitedir ve aşırı varus nedeniyle kollateral bağların zorlanıp aşırı ağrı yapması nedeniyle endikasyon konabilir⁶⁹. 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.

Riketsin önlenmesi ve D vitamini desteği

Halk sağlığı açısından bakıldığında D vitamini yetersizliği yalnızca riketsden ibaret bir sorun değildir ve bu nedenle de fetal yaşamdan itibaren bebeklere yeterli D vitamini sağlanması gereklidir. Hiç kuşku yok ki 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*. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 1997'deki önerilerine ve "Pediatric Nutrition Handbook, 1998"e göre, D vitamini yetersiz veya yeterli güneş almayan anneler ile siyah derili olup yeterli güneş görmeyen annelerin bebeklerine altı aydan önce D vitamini verilmesi önerilmektedir³. Hem bu öneri hem de hekimlerin D vitamini yetersizliği konusundaki duyarsızlığı nedeniyle

yakın zamanda uzun süreli anne sütü alan zenci annelerin bebeklerinde rikets sıklığının artması dikkatleri yeniden D vitamini destek programlarına çevirmiştir. Kanada Pediatri Akademisi, on yıldır, anne sütü alan bütün bebeklere yazın 400 IU, kışın 800 IU D vitamini önermektedir. Birleşik Krallık'ta tüm çocuklar için üç yıl, riskli gruplar (Asya kökenliler) için beş yıl D vitamini desteği önerilmektedir⁷⁰. Romanya'da 400 IU, Bulgaristan'da 800 IU D vitamini desteği programı yürütülmektedir. Ülkemizde de bütün bebeklere ilk ay içinde 400 IU D vitamini başlanması konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Bizim yakın zamanda yaptığımız bir çalışmada 400 ve 800 IU D vitamini verilen bebeklerin üçüncü aydaki 25 (OH) D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamış, bu nedenle de 400 IU D vitamin desteği yeterli görülmüştür⁷¹.

Geçen yıllarda rikets ve D vitamini desteği politikalarının güncelleşmesi üzerine, 'European Society of Pediatric Endocrinology' (ESPE) ve 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) D vitamini suplementasyonu konusunda yakın zamanda raporlar yayınlamışlardır^{3,4}. Her iki belgede varılan sonuçlar aşağıda özetlenmiştir (Tablo V).

1. Anne sütü alan bütün bebeklere yeterli mama veya D vitamini ile zenginleştirilmiş süt tüketmeye (bunların bir litresinde 400 IU D vitamin vardır) başlayınca kadar günde 400 IU D vitamini verilmelidir. D vitamini süte katılarak değil doğrudan ağızdan verilmelidir.
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.
3. D vitamini verilmeye yaşamın ilk gününden başlanmalı, bir yaşına kadar devam edilmelidir.
4. 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.
5. Kalsiyum eksikliği olan bölgelerde (Afrika gibi) yerel besinlerle yeterli kalsiyum desteği yapılmalıdır.

Tablo V. Çocuk ve adolesan döneminde günlük kalsiyum, fosfor ve D vitamini gereksinimleri: 'ESPE-Bone Club' önerileri⁴

	Kalsiyum (mg)	Fosfor (mg)	Vitamin D (IU)
Üçüncü trimestır gebelik + laktasyon	1500	1500 ³	400-1000 ¹
Prematüre bebekler	180/kg	140/kg	200-400 ¹
Matür bebekler – ilk yıl	400	300 ³	200-800 ¹
Çocukluk	800	800 ³	0-400 ²
Adolesan	1.200	1.200 ³	0-1.000 ²
Kronik hastalık	800-1.200	800-1.200 ³	400 ^{2,4}
İlaç tedavisi	800-1.200	800-1.200 ³	0-1.000 ²

¹ Deri rengi koyu olanlara ve güneş ışığı ile yetersiz karşılaşanlara yüksek olan doz (1.000 IU) önerilmektedir.

² Çocukluk ve adolesan döneminde D vitamini gereksinimi fiziksel aktiviteye, coğrafi ve kültürel faktörlere bağlı değişen güneş ışığı ile karşılaşma miktarı ve deri özelliğine göre değişmektedir. Bütün yaşlarda doğru dozda kullanılmak şartıyla 'stoss-therapy' bir seçenektir.

³ Fosfor, hayvan ve bitki hücrelerinden oluşan bütün besinlerde vardır. Normal diyetle fosfor eklenmesine gerek yoktur.

⁴ Emilim bozukluğu olanlarda başlangıç dozu olarak 1.200 IU önerilmektedir. Sonra 25(OH)D ile izlem yapılmalıdır.

- Genel D vitamini desteği programı yanında risk altındaki toplulukların bilgilendirilmesi için özel çaba gösterilmelidir
- Piyasada satılan her türlü sütün litrede 400 IU D vitamini ile güçlendirilmesi için ulusal düzeyde çaba gösterilmelidir.

Türkiye'de D vitamini desteği uygulamaları

Ülkemizde D vitamini desteği uygulamasına ilişkin kurumsallaşmış bir politika yoktur. Bu yüzden hekimlik uygulamalarının farklılık göstermesi kaçınılmazdır. Tıp fakültelerinde ve uzmanlık eğitimi sırasında izlenmesi önerilen yol genellikle günde 400 IU D vitamininin 15. günde başlanıp bir yıl süre ile uygulanmasıdır. Bu nedenle bu uygulamanın yaygın olarak kullanıldığını düşünmekteyiz. 2000 yılındaki Türkiye Milli Pediatri Kongresi'nde sırasında 204 çocuk hekimi üzerinde yaptığımız bir araştırma çocuk hekimlerinin büyük oranda D vitamini desteğini önerdiğini göstermiştir⁷². Çocuk hekimlerine hangi bebeklere D vitamini desteği önerdikleri sorulduğunda; yanıt veren 204 kişiden sekiz kişi (%3.9) hiçbirine önermiyordu, 21 (%10.9) kişi sadece anne sütü alan bebeklere, iki (%1) kişi sadece mama ile beslenen bebeklere, 173 (%84.8) kişi ise ayırım yapmadan tüm bebeklere D vitamini desteği başlamakta idi. D vitamini önermeyen sekiz kişiden beşi anne sütünün yeteri kadar D vitamini içerdiğini, ikisi ise hipervitaminoza yol açacağını düşünerek D vitamini desteğini önermemekteydi. D vitamini desteğini öneren çocuk hekimlerinin %95.8'i yaşamın ilk ayı içinde D vitaminine başlamaktaydı. D vitamini desteği süresi olarak çocuk hekimlerinin

%60.7'si 12 ay, %20.4'ü 18 ay, %5'i altı ay, %3'ü dokuz ay, %3'ü ise anne sütü kesilinceye kadar devam edilmesini önermekteydi. D vitamini desteği öneren çocuk hekimlerinin %58.6'sı sadece D vitamini içeren damla şeklini, %41.4'ü ise multivitaminler içerisinde D vitamini desteği önermekteydi. Damla şeklini kullanan çocuk hekimlerinin %71.8'i her gün yaklaşık 400 IU %8.2'si ise 800 IU kullanmaktaydı.

Bu küçük çaplı araştırma çocuk hekimleri arasında D vitamini desteği konusunda bir duyarlılık olduğunu göstermesi açısından cesaretlendiricidir. Özellikle kırsal kesimde birinci basamak sağlık hizmetini ağırlıklı olarak sağlayan pratisyen hekimler ve diğer sağlık personelinin tutumları ise bilinmemektedir. *Riketsin ülkemizde halen endemik boyutlarda hüküm sürdüğü gerçeği dikkate alındığında, bütün bebeklere uygun dozda D vitamini desteği yapılması için yeni çabalara gereksinim olduğu açıktır. Bunun için başta ebeler olmak üzere temel sağlık hizmeti ekibinin duyarlılığının artırılması ve eğitimi gereklidir. Ulusal medya kuruluşlarından güneşten yararlanma ve D vitamini desteği konusunda toplum eğitimi için yararlanılmalı ve sütün D vitamini ile güçlendirilmesi için ulusal düzenleme yapılmalıdır.*

D vitamini desteğinin riskleri

Bebeklik dönemindeki D vitamini desteğinin teorik riskleri, D hipervitaminozu ve eğer polivitamin şeklinde veriliyorsa diğer vitaminlerin toksik etkileridir. D hipervitaminozu seyrek olarak fatal olmakla beraber, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye yol açması nedeniyle ciddi klinik tablo ve sekellere neden olabilir. D vitamini desteği riski, verilen D vitaminin tipi,

dozu ve süresi ile ilgilidir. Kolekalsiferol ve ergokalsiferol toksisite riski yönünden benzer özelliğe sahiptir. Ergokalsiferol ABD’de kullanılırken, Avrupa ve ülkemizde kolekalsiferol tercih edilmektedir. Her ikisinin de yarı ömrü 20 günle birkaç ay arasında değişir. Bu nedenle bu preparatlara bağlı D hipervitaminozu 18 ay kadar uzun sürebilir. Diğer D vitamini preparatları rutin D vitamini desteğinde kullanılmaz.

Daha önce belirtildiği gibi aralıklı yüksek doz D vitamini kullanımı D hipervitaminozu riski taşır. 100.000 IU’nin üzerindeki D vitamini dozlarının aralıklı da olsa tekrarlanması hiperkalsemi ve nefrokalsinozisle sonuçlanabilir. Hiçbir yan etkiye yol açmayacak en yüksek günlük D vitamini dozunun ne olduğuna ilişkin çalışmalara gereksinim olmakla beraber, 2.000 IU ve altındaki günlük D vitamini alımının D hipervitaminozuna yol açacağına ilişkin kanıt yoktur. Pratikte piyasada bulunan polivitaminler içinde yer alan D vitamini dışındaki vitaminlerin kaza veya istemli olarak çok miktarda alınmaları durumu dışında toksisiteye yol açma olasılığı ise yoktur.

Bu bilgiler ve ülkemizde maternal D vitamini yetersizliği sıklığı dikkate alındığında ülkemizde de gebe kadınlar ve bütün bebeklere uygun dozda D vitamini desteği yapılması için yeni çabalara gereksinim vardır. Bunun için başta ebeler olmak üzere temel sağlık hizmeti ekibinin duyarlılığının artırılması ve eğitimi gereklidir. Ulusal medya kuruluşlarından güneşten yararlanma ve D vitamini desteği konusunda toplum eğitimi için yararlanılmalı ve sütlerin D vitamini ile güçlendirilmesi için ulusal düzenleme yapılmalıdır.

D vitamini intoksikasyonu sorunu

D vitamini intoksikasyonu hemen daima iatrojeniktir ve sağlık personelinin rikets olmadan yüksek doz D vitamini önermesine veya

ailelerin ‘erken diş çıkması’, ‘erken yürüme’ gibi istekler ve ‘kulaktan dolma’ bilgilerle bebeklerine uygunsuz dozda D vitamini vermesine bağlıdır. Bu nedenle D vitamini intoksikasyonu riketsle, daha doğrusu D vitamini yetersizliği ve önlenmesi konusundaki yanlış inanışlarla ilgili bir konudur. Genel olarak serum 25 (OH) D düzeyinin 120 nmol/L’nin üzerinde olması D vitamini hipervitaminozu olarak kabul edilmektedir²¹. D vitamini hipervitaminozu durumunda yağ dokusunda depolanan D vitamini bazen bir yıla kadar uzayabilen yüksek 25 (OH) D düzeylerine neden olmaktadır. 25 (OH) D düzeyinin sürekli yüksek olması intestinal Ca emilimini artırmakta, daha önemlisi kemiklerden Ca mobilizasyonu yoluyla şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır⁷³. D vitamini intoksikasyonun temel bulgusu hiperkalsemidir ve klinik bulgular da hiperkalsemiye bağlıdır (Tablo VI). D vitamini zehirlenmesinde hiperkalsiüriyi belirlemek için sabah idrarında kalsiyum/kreatinin oranı hesaplanmalıdır. Ancak bu oran yaşlara göre değişir⁷⁴. Biyokimyasal değerlendirmede Cl, K ve Mg’un düşük, HCO₃’ün yüksek olabileceği akıld tutulmalıdır. Bu vakalarda el bilek grafilerinde ‘metastatik kalsiyum bandı’ saptanmaktadır. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi tedavisinde acil tedavi için gerekenler yapılırken en kısa sürede bifosfanad tedavisine başlanmalıdır⁷⁵. Son yıllarda, D hipervitaminozunda hiperkalseminin düzeltilmesi için bifosfonatlar başarılı olarak kullanılmaktadır. İntravenöz olduğu kadar oral pamidronat tedavisinin de kronik kullanımda hiperkalsemiyi düzelttiği ve kemik mineral dansitesini artırdığı gösterilmiştir⁷⁶.

Akut vitamin D intoksikasyonu ve buna bağlı hiperkalsemi buzdağının görünen yüzüdür. Çok daha yaygın ve önemli bir diğer sorun ise iatrojenik subklinik D hipervitaminozudur. Son

Tablo VI. D vitamini intoksikasyonu bulguları.

Kas güçsüzlüğü	Halsizlik
Konfüzyon, apati, koma	Depresyon, psikoz
İştahsızlık, bulantı, kusma	Kabızlık
Hipergastrinemi, ülser	Pankreatit
EKG bozuklukları	Bradikardiler
İdrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma	Hipertansiyon
Hiperkalsiüri	Nefrokalsinoz, böbrek taşları
Aort, kalp, kas, solunum sistemi ve merkezi sinir sisteminde kalsifikasyon	

zamanlarda giderek artan oranda karşılaşılan bu sorun özellikle büyük şehirde yaşayan orta ve üst sosyoekonomik düzey bebeklerinde görülmektedir. Bu vakaların hepsinde ortak özellik günlük 400 IU'nin üzerinde D vitamini almalarıdır. Bunun nedeni de genellikle doktorun eğitimsizliği, bazen de ailenin kendi isteğiyle yaptığı uygulamalardır. Normal bebek izlemi ve gelişim aşamalarının yanlış değerlendirilmesi, örneğin iki aylık bir çocukta kraniotabesin anormal kabul edilmesi, 7-8 aylık bir çocukta diş çıkmamasının gecikme olarak değerlendirilmesi veya normal genişlikte bir fontanelin büyük olarak değerlendirilmesi, bebeklik dönemindeki fizyolojik genu varusun deformite gibi algılanması, D vitamininin bir 'diş çıkarıcı', 'yürütücü', hatta 'iştah açıcı' ve 'anabolizan' amaçlarla kullanımı bu uygulamalara örnek olarak verilebilir. Bu bebeklerin bir kısmında reçeteye benzer içerikteki ithal vitaminlerin dönüşümlü olarak yazılması veya aktif D vitamini (Calcitriol) profilaktik amaçla kullanımı gibi uygulamaları da görmek mümkündür.

İatrojenik subklinik D hipervitaminozu vakalarının hepsinde kalsiyum hafif yüksek veya üst sınırdaki, fosfor yüksek, ALP normal veya düşük, PTH düşük, hatta baskılanmış, 25 (OH)D yüksektir. Hiperkalsüri ve uzun süreli vakalarda medüller ekojenitede artış, hatta ürolitiazis saptanmaktadır. Hastalar, genellikle huzursuzluk, iştahsızlık, bazen kusma, kilo alamama, kabızlık, çok su içme gibi yakınmalar ile gelmektedir. Bu hastalarda genellikle tanı konulana kadar pek çok gereksiz incelemeler (metabolik, gastroenterolojik) yapılmakta ve dikkatli bir öykü alınmazsa aileler genellikle vitaminleri ilaçtan saymadıklarından durum gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle gerek hekimlerin gerekse ailelerin yeniden bilgilendirilmelerine gereksinim vardır.

Adolesan döneminde D vitamini yetersizliği

Puberte dönemi erişkin kemik sağlığı bakımından kritik bir dönemdir ve bu dönemde hızlı kemik gelişimi nedeniyle rikets ve osteomalazi riski artmaktadır. Özellikle geleneksel yaşam tarzı nedeniyle örtünen kız çocuklarda rikets vakalarının görüldüğü bildirilmektedir. Son olarak Suudi Arabistan'dan 20'si kız 21 adolesanda asemptomatik rikets bildirildi ve risk faktörleri olarak diyetle yetersiz kalsiyum (490 mg/gün) alımı, besinlerle yetersiz

D vitamini alımı (2.8 µg/gün), en az bir çeşit karbonatlı içecek tüketimi ve günlük güneş ışığıyla karşılaşma süresinin ortalama 15 dakikanın altında olması belirlenmiştir⁷⁷. Ülkemizde seyrek de olsa adolesan döneminde güneş ışığı eksikliğine bağlı rikets vakaları bildirilmektedir⁷⁸. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden yayımlanan bir araştırmada yaşları 21 ile 50 arasında değişen dokuz kadında aşırı örtünmeye bağlı osteomalazi bildirilmesi sorunun ciddiyetini göstermektedir⁷⁹. Adolesan dönemindeki rikets vakalarında kemik ağrısı ve halsizlik en sık rastlanan yakınmalardır. Bunların dışında karpopedal spazm, alt ekstremitelerde deformite, hipokalsemik nöbet gibi bulgular görülebilmektedir⁸⁰. *Bu nedenle, özellikle güneş ışığından yararlanmayı engelleyen yaşam şekli olan adolesanlarda, özellik göstermeyen kas iskelet sistemi yakınmalarında D vitamini yetersizliği akla gelmelidir.* Son yıllarda adolesan döneminde rikets saptanmasa bile D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğuna ve yaşam/giyim şekli nedeniyle güneşli bir ülke olmasına rağmen Lübnan gibi ülkelerde özellikle kızlarda %52 oranında D vitamini yetersizliği görülebildiğine dikkat çekilmektedir⁸¹⁻⁸³. Yakın zamanda yaptığımız bir araştırmaya göre imam hatip lisesinde okuyan ve dolayısıyla giyim şekli nedeniyle güneşten daha az yararlanan kız lise öğrencilerinin %50'sinde 25 (OH) D düzeyi 10 ng/ml'nin altında bulunmuş, buna karşın diğer lise öğrencileri arasında aynı oran %3-13 arasında saptanmıştır (İslam Ö, Hatun Ş. İzmit kent merkezinde lisede okuyan kız öğrencilerinin D vitamini durumu. Yayınlanmamış veri, 2002). Bu bulgular özellikle daha az güneş ışınları ile karşılaşan toplum kesimleri için D vitamini destek programlarına gereksinim olduğunu, ülkemizde de okul çağındaki kız öğrencilerde D vitamini yetersizliğinin önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Vejetaryan beslenme tarzının da adolesan döneminde rikets için risk oluşturabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuçlar

Rikets kısa dönemde iskelet deformiteleri, hipokalsemi ve buna bağlı nörolojik bulgular ve büyüme geriliğine neden olur. Bu nedenle, bebeklik döneminde erken tanı ve uygun tedavi yanında riketsten korunma da önem taşır. D vitamini yetersizliği ise, yetersiz kemik kitlesi kazanımına neden olarak erişkin dönemde osteoporozun erken ve şiddetli gelişimine zemin

hazırlar. Erişkin dönemde bazı kanserler, multipl skleroz gibi dejeneratif beyin hastalıkları ve şizofreni ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olabileceğine ilişkin kanıtlar artmaktadır. Ek olarak, bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin, tip 1 diyabet gibi hastalıkların gelişimine zemin hazırlayabileceği ileri sürülmektedir. Bu gözlemler, bebeklik ve çocukluk döneminde yeterli D vitamini alınmasının önemine işaret etmektedir.

Bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliğinin nedenleri arasında annelerdeki D vitamini eksikliği ve güneş ışınlarıyla yetersiz karşılaşma en önemli yeri tutmaktadır. Anne sütünde bebeğin D vitamini gereksinimini karşılayacak miktarda D vitamini bulunmamaktadır. D vitamini desteği yapılmadan uzun süreli ve sadece anne sütü ile beslenme D vitamini eksikliği riskini artırmaktadır.

Ülkemiz güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen D vitamini yetersizliği ve buna bağlı rikets önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Ülkemiz, D vitamini destek programı bakımından önemli mesafeler almış olmasına rağmen, halen kırsal bölgelerimizde aktif rikets sorun olmaya devam etmekte ve özellikle son yıllarda kadınların yaşam tarzındaki değişiklik nedeniyle kentsel gecekondü bölgelerinde D vitamini yetersizliği, bir halk sağlığı sorunu haline gelme potansiyeli taşımaktadır. Ayrıca kentsel bölgelerde iyatrojenik subklinik D hipervitaminozu da yeni bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenlerle ülkemizde D vitamini ile ilgili bir sağlık programına gereksinim vardır.

Öneriler

1. Riketsin tanı ve uygun tedavisine ilişkin bilgiler tıp fakültesi, aile hekimliği ve çocuk hastalıkları uzmanlık eğitimi programları yer almaya devam etmelidir. Benzer bilgiler birinci basamakta hizmet veren diğer sağlık personeli eğitim programlarına da eklenmelidir.
2. Rikets ve D vitamini yetersizliğinin önlenmesi için stratejiler geliştirilmelidir. Bu amaçla;

(a) Gebeler ve laktasyon dönemindeki annelerin yeterli güneş ışığı almaları sağlanmalı, yeterli güneş görmeyen veya D vitamini yetersizliği bakımından *riskli bir yaşam şekli olan kadınlara gebelikte, özellikle*

gebeliğin son üç ayında günde 800-1200 IU D vitamini verilmelidir. Düzenli kullanım sağlanmama kuşkusu varsa tek doz 100.000 IU D vitamini de verilebilir. Ayrıca annelere doğumdan sonraki altı ayda gebelikte kullandıkları multivitaminlere devam etmeleri önerilmelidir.

(b) *Bebek ve çocukların günde 20 dakikadan az olmamak üzere güneş ışığı almaları konusunda anneler eğitilmelidir. D vitamini yapımını sağlayan ışınların camdan geç-meddiği, bu nedenle çocukların ev dışına çıkarılmaları gerektiği özellikle vurgulanmalıdır.*

(c) Tüm bebeklere yaşamın ilk günlerinden itibaren en az bir yıl süreyle, tercihan üç yaş bitene kadar günde 400 IU D vitamini verilmelidir. Bu uygulama özellikle anne sütü alan veya D vitamini içermeyen mamalarla beslenen bebeklerde önemlidir.

(d) Yaşam şekli nedeniyle D vitamini yetersizliği riski taşıyan adolesan kızlar başta olmak üzere, ergenlik dönemindeki çocuklara günde 400 IU D vitamini verilmelidir. Böyle bir uygulama Fransa'da yapılmaktadır.

(e) Annelere beslenme eğitimi verilerek, kendileri ve çocuklarının yeteri kadar kalsiyumdan zengin besin tüketmeleri sağlanmalıdır.

(f) Genel D vitamini desteği programı yanında, risk altındaki toplulukların (örn. örtünen anneler) bilgilendirilmesi için özel çaba gösterilmelidir.

(g) Prematürel, D vitamini katabolizma ve kayıplarının arttığı, aktif D vitamini metabolitlerinin akkiz nedenlerle oluşmadığı kronik hastalıklar ya da ilaç tedavileri sırasında D vitamini durum yakından izlenmeli, gerektiğinde D vitamini desteği verilmelidir.

3. Süt ve süt mamullerinin batı ülkelerinde olduğu gibi D vitamini ile güçlendirilmesi için ulusal düzeyde çaba gösterilmelidir.
4. İatrojenik D hipervitaminozundan kaçınılması için, D vitamininin bir 'diş çıkarıcı', 'yürütücü' hatta 'iştah açıcı' ve 'anabolizan' amaçlarla kullanımı uygulamalarından vazgeçilmesi için çaba gösterilmelidir.
5. D vitamini yetersizliğinin önlenmesine yönelik duyarlılığın artırılması ve bu amaçla ulusal politikaların geliştirilmesi için çaba gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000; 137: 153-157.
- Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86: 147-149.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11-12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov
- Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002;58:39-51.
- Durmuş S, Çelikan T, Kural N ve ark. Eskişehir yöresinde 1987 yılında rikets tanısı alan olguların değerlendirilmesi. *Anadolu Tıp Dergisi* 1989; 1: 235-242.
- Gültekin A, Savaş A, Özalp İ. 0-3 yaş grubunda raşitizm görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1985; 28: 119-125.
- Çoruh M. Ülkemizde rikets sorunu. *Katkı Pediatri Dergisi* 1981; 2: 9-13.
- Bircan İ, Bircan O, İmren G ve ark. Antalya il merkezinde 3-24 aylık çocuklarda raşitizm sıklığı. XXXI. Milli Pediatri Kongresi, 1988, İzmir. *Bildiri Özetleri Kitabı*, s.71.
- Gör S, Hayran O. Trabzon ili ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. XXXI. Milli Pediatri Kongresi, 1988, İzmir. *Bildiri Özetleri Kitabı*, s.41.
- Öcal G, Berki , Abal G, Turhanoglu İ, Usta N. Süt çocukluğu döneminde güncelliğini koruyan D vitamini yetersizliğine bağlı raşitizm sorunu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1983; 26: 39-44
- Vurgun N, Ece A, İşcan A. Giresun ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda rikets görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1995; 38: 377-384.
- Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 1989; 11: 212-216.
- Çoşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. *Katkı Pediatri Dergisi* 1990; 11: 369-379.
- Özkan, B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 389-396.
- Hatun Ş, Pehlivan İ. Maternal D vitamini yetersizliği ve ülkemizdeki durum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2001; 44: 306-311.
- Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 237-241.
- Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-177.
- Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
- Kara B, Aydoğan M, Gedikbaşı D, Erdönmez D, Taneri H, Çizmecioglu F, Hatun Ş. D vitamini trajedisi (iki olgu nedeniyle). VII. Pediatrik Endokrinoloji Kongresi 2002, Trabzon. *Kongre Kitabı*, s.86.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
- Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 169-173.
- Holick MF. Vitamin D. In: Shills ME, Olson JA, Shike M, Ross CA (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease* (9nd ed). Baltimore: Williams & Williams, 1999: 329-345.
- Joiner TA, Foster C, Shope T. The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr Rev* 2000; 21: 296-302.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med* 1999; 341: 563-568.
- Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1683-1686.
- Lips P, Wiersinga A, VanGinkle FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 644-650.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
- Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr* 1992; 120: 733-739.
- Lichtenstein P, Specker BL, Tsang RC, Mimouni F, Gormley C. Calcium regulating hormones and minerals from birth to 18 months: a cross sectional study I. Effects of sex, race, age, season and diet on vitamin D status. *Pediatrics* 1986; 77: 883-890.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
- Eriksen EF, Glerup H. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology* 2002; 3: 73-77.
- El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001; 107(4): E53.
- McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: The neglected neurosteroid? *Trends Neurosci* 2001; 24: 570-571.
- Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr* 1998; 79: 315-327.
- 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.

36. Hypponen 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.
37. Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 143-173.
38. Poole AR. The growth plate: cellular physiology, cartilage assembly, and mineralization. In: Hall BK, Newman SA (eds). *Cartilage: Molecular aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc, 1991: 179-212.
39. Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca(2+)-sensing receptors modulate matrix production and mineralization in chondrogenic RCJ3.1C5.18 cells. *Endocrinology* 2002 143: 1467-1474.
40. Chang W, Tu C, Chen TH, Komuves L, Oda Y, Pratt SA, Miller S, Shoback D. Expression and signal transduction of calcium-sensing receptors in cartilage and bone. *Endocrinology* 1999; 140: 5883-5893.
41. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239-297.
42. Bergstrom WH. When you see rickets, consider calcium deficiency. *J Pediatr* 1998; 133: 722-724.
43. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 372-376.
44. Datta S, Dunstan F, Woodhead S, et al. Vitamin D deficiency is very common in pregnant non-European ethnic minority women. *Arch Dis Child* 1999; 80(suppl 1): A66.
45. Henriksen C, Brunvard L, Stoltenberg C, et al. Diet and vitamin D status among pregnant Pakistani women in Oslo. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49: 211-218.
46. Goswami R, Gupta N, Goqwami D, et al. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 472-475.
47. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:169-173.
48. Hasanoğlu A, Özlap İ, Özsoylu Ş. Anne ve kordon kanında 25-hidroksikolekalsiferol değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1981; 24: 207-222.
49. Aydın A, Ilıkkın B, Haktan M, Kavunoğlu G. Doğum sırasında annelerdeki D vitamini düzeyleri ve bu düzeylerin mevsimlerle ilişkisi. XXVII. Türk Pediatri Kongresi, 1988 İstanbul. Kongre Kitabı, s. 98
50. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliye JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child* 2002; 87: 111-113.
51. Brunvand L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev* 1996; 45: 27-33.
52. Dutta A, Warner J. Hypocalcaemic rickets presenting with dilated cardiomyopathy. *ESPE 41th Annual Meeting, 2002 Madrid. Congress Book, p. 86.*
53. Hollic MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (suppl): 638S-645S.
54. Fischer Pr, Rahman A, Cimma JP, et al. Nutritional rickets without vitamin D deficiency in Bangladesh. *J Trop Paediatr* 1999; 45: 291-293.
55. Bhimma R, Pettifor JM, Coovadia HM, Moodley M, Adhikari M. Rickets in black children beyond infancy in Natal. *S Afr Med J* 1995; 85: 668-672.
56. Cosgrove L, Dietrich A. Nutritional rickets in breast-fed infants. *J Fam Pract* 1985; 21: 205-209.
57. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801-1804.
58. Cesur Y, Arslan H, Şar Ş, Üner A, Odabaş D. Raşitik pnömopati: 56 vakanın değerlendirmesi . VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi. 2001 Kayseri. Kongre Kitabı, s. 64.
59. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22: 229-237.
60. Blok BH, Grant CC, McNeil AR, Reid IR. Characteristics of children with florid vitamin D deficient rickets in the Auckland region in 1998. *N Z Med J* 2000; 113: 374-376.
61. Yetgin S, Ozsoylu S, Ruacan S, Tekinalp G, Sarialioglu F. Vitamin D-deficiency rickets and myelofibrosis. *J Pediatr* 1989; 114: 213-217.
62. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster BJ, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *J Trop Paediatr* 2000; 46: 132-139.
63. Kumandaş S, Kurtoğlu S. Çocukluk döneminde ALP enziminin değerlendirilmesi. *Yeni Tıp Dergisi* 1992; 9: 68-71.
64. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency: a preferred method. *J Pediatr* 1994; 125: 487-90.
65. Root AW, Diamond FB. Disorders of calcium metabolism in the child and adolescent. In: Mark A. Sperling (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd ed). Philadelphia: Saunders, 2002: 629-671.
66. Lubani MM, Al-Shab TS, Al-Saleh QA, et al. Vitamin-D deficiency in Kuwait: the prevalence of a preventable disease. *Ann Trop Paediatr* 1989; 3: 134-139.
67. Özkan B, Büyükavcı M, Energin M, Dirican ME, Alp H, Akdağ R. Nütrisyonel riketsde farklı tedavi şekillerinin (300.000 U oral, 300.000 U intramüsküler, 600.000 U oral) karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 30-35.
68. Teziç T, Yıldız Ş, Gedik Y, Kazancıoğlu S, Nuhoglu A. Malnütrisyonlu çocuklarda nütrisyonel raşitizm tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1986; 29: 301-306.
69. Tachdjian MO. *Tachdjian Pediatric Orthopaedics*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 120-124.
70. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Department of Health, editor. 1991. London, HMSO. Report on Health and Social Subjects 41.

71. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Gökalp AS. Gebeliğin son üç ayında ve süt çocukluğunda D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler ve D vitamini desteğinin değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, Eylül 2001, Kayseri. Kongre Kitabı, s. 57
72. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Ülkemizdeki çocuk hekimlerinin D vitamini suplementasyonu ve rikets tedavisi konusundaki tutumları. 45. Milli Pediatri Kongresi, 2001 Erzurum. Kongre Kitabı, s. 98.
73. Morita R, Yamamoto I, Takada M, Ohnaka Y, Yuu I. Hypervitaminosis D. Nippon Rinsho 1993; 51: 984-988.
74. Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. J Pediatr 1997; 131: 252-257.
75. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. Clin Endocrinol 1995; 43: 531-536.
76. Erdoğan T, Bereket A. Akut Vitamin D entoksikasyonunda alendronat tedavisi: Olgu sunumu. VI Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi, 2001 Kayseri. Kongre Kitabı, s. 124.
77. Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets in adolescence. Arch Dis Child 2001; 84: 501-503.
78. Demirçeken F, Zorlu P, Kutlu AO, Teziç T, Darı S. Adölesan dönemde güneş ışığı eksikliğine bağlı rikets: bir vaka takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2001; 44: 79-81.
79. Güllü S, Erdoğan MF, Uysal AR, Başkal N, Kamel AN, Erdoğan G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish women. Endocr J 1998; 45: 675-681.
80. Al-Jurayyan NA, El-Desouki ME, Al-Herbish AS, Al-Mazyad AS, Al-Qhtani MM. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescents. Saudi Med J 2002; 23: 182-185.
81. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. Pediatrics 2001; 107(4): E53.
82. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. Osteoporos Int 2001; 12: 931-935.
83. Meulmeester JF, van den Berg H, Wedel M, Boshuis PG, Hulshof KF, Luyken R. Vitamin D status, parathyroid hormone and sunlight in Turkish, Moroccan and Caucasian children in The Netherlands. Eur J Clin Nutr 1990; 44: 461-470.