

# Fenitoin Bağlı Rikets ve Femur Boynu Kırığı

RICKETS AND FEMUR COLLUM FRACTURE DUE TO PHENYTOIN

Uz.Dr.Yakup ASLAN, Doç.Dr.Ayşenur ÖKTEN, Uz.Dr.Birsen UÇAR,  
Yard.Doç.Dr.Erol ERDURAN, Prof.Dr.Hilal MOCAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri ABD, TRABZON

## ÖZET

*Epilepsi tanısı ile fenitoin (difenilhidantoin=DPH) kulanılan ve bir yıl önce sol femur başı epifiz kayması nedeni ile opere edilip, o tarihten beri yatalak olan, 13 yaşında bir kız çocuğunda ciddi rikets, osteoporoz ve sağ femur boynu kırığı tespit edildi. Bu vaka nedeni ile, DPH tedavisinin rikets yapıcı etkileri, inaktivite osteoporozu ve bunlara bağlı kemik kırıkları tartışıldı.*

**Anahtar Kelimeler:** Fenitoin, Rikets, Osteoporoz,  
Kemik kırıkları

T Klin Pediatri 1993, 2:166-167

## SUMMARY

*Severe rickets, osteoporosis and the right femur collum fracture was detected in a thirteen-year-old girl who has bedridden for one year because of an operated left caput femoris epiphyseal slinding. At the same time, she has been receiving phenytoin therapy owing to epilepsy. Phenytoin induced rickets, inactivity osteoporosis, and bone fractures due to these above factors were discussed.*

**Key Words:** Phenytoin, Rickets, Osteoporosis, Bone fractures

Anatolian J Pediatr 1993, 2:166-167

Antikonvülfif (AK) ilaçların rikets yapıcı etkileri, inaktivitenin osteoporoz için risk faktörü olduğu ve osteoporozun kemik kırıklarına yol açtığı bilinmektedir (1-5). Fenitoin (difenilhidantoin=DPH), vit D metabolizmasını en çok etkileyen AK ilaçlardan biridir (3-5), DPH'in vit D metabolizmasını birkaç mekanizma ile etkilediğı düşünölmektedir (1-5). Bu makalede bir yıldır DPH kullanmakta olan 13 yaşındaki bir kız çocukta gelişen rikets, osteoporoz ve sağ femur boynu kırığı rapor edilmiştir.

## VAKA RAPORU

13 yaşındaki kız çocuk, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 5-6 saatten beri sürekli havale geçirme ve dalgınlık şikayetleri ile getirildi. Hikayesinden; 8 aylıktan beri motor mental retardasyon (MMR) ve epilepsi tanıları ile fenobarbital (FB) ve valproik asit (VPA) tedavisi almakta olduğu, bir yıl önce hastanemizde sol femur başı epifiz kayması nedeni ile opere edilip, o tarihten beri diğer AK ilaçların kesildiğı ve DPH (5 mg/kg) kullanmakta olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; ateş: 37°C, nabız: 152/dk, solunum sayısı: 44/dk, kan basıncı: 110/80 mmHg idi, genel durumu kötü, bilinci kapalı ve jeneralize konvü-

ziyon geçirmekte idi. Göz diplerinde grade I papil stazi vardı. Kas dokusu İleri derecede atrofik, sağ kalça dış rotasyonda, ekstremiteler ekstansiyon postüründe ve spastik idi. Derin tendon refleksleri hipoaktif, bilateral Babinski zayıf, Chvostek ve Trousseau belirtileri pozitif bulundu. Dięer sistem bulguları normal idi.

Laboratuvar bulgular; hemoglobin: 12.4 g/dl, hematokrit: %38, lökosit: 9200/mm<sup>3</sup>, idrar tetkikleri normal, serum SGOT: 92 İÜ/L, SGPT: 76 İÜ/L, protein: 6.7 g/dl, albümin: 3.7 g/dl, Ca: 7.7 mg/dl, P: 2.3 mg/dl, alkalen fosfataz (AF): 672 BÜ, parathormon (PTH): 1940 pg/ml, kan aminoasitleri normal, idrar ile günlük kalsiyum atılımı 3.4 mg/kg bulundu. Uzun kemik grafilerinde; alt ekstremitelerde daha belirgin olan jeneralize, ağır osteoporoz ve osteopeni, pelvis grafisinde; sağ femur boynu kırığı, sol femur proksimalinde dejenerasyon saptandı (Şekil 1). Hastanın bir yıl önce çekilen pelvis grafisinde de sol femur başı epifiz kayması mevcuttu (Şekil 2). Elektroensefalografide (EEG) yaygın ve şiddetli zemin aktivitesi bozukluğu tespit edildi.

Hastaya epilepsi, beyin ödemi, MMR ve fenitoin bağlı rikets ve sağ femur boynu kırığı tanıları konularak yatırıldı. Beyin ödemi tedavisi, intravenöz Ca glukonat ve diazepam tedavileri uygulandı. Genel durumu düzeldikten sonra opere edilen hastaya DPH yerine karbamazepin (CBZ), Ca glukonat yerine Ca laktat ve vitamin D<sub>3</sub> (5000 Ü/gün-oral) tedavilerine başlandı. Tedavinin birinci haftasında biyokimyasal bozukluklar düzeldi, ancak birinci ayın sonunda radyolojik olarak rikets bulgularının devam etmesi ve rikets için risk faktörlerinin varlığı nedeni ile, vit D<sub>3</sub> kesilip kalsitriol (0.25 ug/gün)

**Geliş Tarihi:** 18.01.1993

**Kabul Tarihi:** 01.09.1993

**Yazışma Adresi:** Uz.Dr.Yakup ASLAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatri ABD  
61080 TRABZON



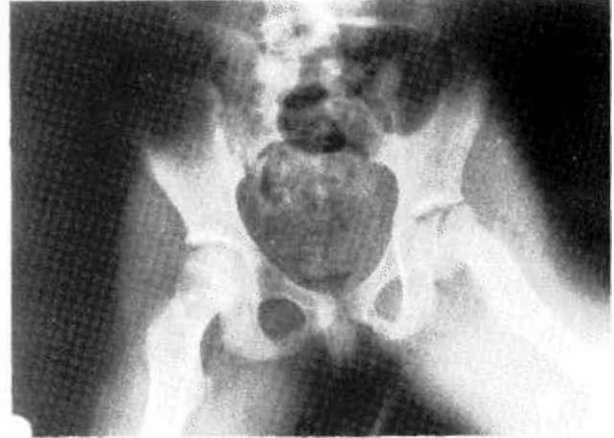
Şekil 1. Pelvis grafisinde osteoporoz, sağ femur boynu kırığı ve sol femur proksimalinde destrüksiyon görülmektedir.

tedavisine geçildi. Tedavinin dördüncü ayında rikets bulguları düzeldi, osteoporoz ise azalmakla birlikte devam etmekte idi.

### TARTIŞMA

AK tedaviye bağlı vit D ve kemik metabolizması bozuklukları ilk kez 1968'de rapor edilmiştir (1,2). Vit D metabolizmasını en çok etkileyen AK ilaçlardan biri DPH'dir (3-5). DPH'e bağlı vit D metabolizması bozukluğunda; hipokalsemi, hipofosfatem, AF yüksekliği, 25 hidroksi vit **D3** düzeyinde azalma, PTH düzeyinde hafif artma ve radyolojik olarak; osteomalazi, osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıkları ortaya çıkar (1,2,5-7). Yapılan çalışmalarda DPH tedavisi alan pediatrik hastalarda osteopati görülme sıklığı; ilacın dozu, kullanım süresi, türü ve kullanılan ilaç sayısına bağlı olarak değişmekte olup %23-30 kadardır (1). Bu çocukların %10'unda el bileği, vertebra, proksimal femur ve kalça kemiklerini daha çok etkileyen kırıklar görülür (7,8). DPH'in vit D metabolizmasını; hepatositlerdeki mikrozomal ve mitokondrial enzimleri indükleyerek inaktif metabolitlerin oluşumunu artırma, 25 hidroksilaz enzimini inhibe etme, kemik ve barsak hücrelerindeki iyon transport ve metabolizmasını bozma gibi mekanizmalarla etkilediği ileri sürülmektedir (1-5). Ayrıca, DPH tedavisi alan çocuklarda vit D alım eksikliği, güneş ışığından yeteri kadar faydalanamama, beslenme bozukluğu ve fiziksel inaktivite gibi faktörlerin varlığı da osteopatinin oluşumunu kolaylaştırmaktadır (2-5). DPH tedavisi esnasında uzun süreli düşük doz 25 OH vit **D3** (20 mikrogram/gün) kullanımının rikets gelişimini engellediği bildirilmiştir (6). Ayrıca oluşan riketsin kalsitriol (1,25-dihidroksi vit **D3**) veya vit **D3** ile tedavi edilebileceği, ancak kalsitriol tedavisinin daha etkili ve daha az komplikasyonlu olduğu rapor edilmiştir (9).

Hastamızda bir yıl önce görülen epifiz kayması, konvülsiyonun neden olduğu travmaya bağlandı. Riketsin nedeni olarak, bir yıldır kullanılmakta olan fenitoin sorumlu tutuldu. Ayrıca inaktivite, beslenme bozukluğu, güneş ışığından faydalanamama gibi olumsuz faktörlerin de rikets ve osteoporozun ağırlığını arttırdığı düşünül-



Şekil 2. Bir yıl önce çekilen pelvis grafisinde sol femur başı epifiz kayması görülmektedir.

dü. Sağ femur boynu kırığının; osteoporoz ve riketsin kolaylaştırıcı etkisi ile spontan olarak veya konvülsiyona sekonder olarak geliştiği kabul edildi.

DPH çocukluk yaş grubu epilepsilerinde sık kullanılan AK ilaçlardan biridir. Bu ilacın uzun süreli kullanımını ile rikets gelişebileceği ve bazı olumsuz etkilerin bu tabloyu ağırlaştırabileceğinden konuya dikkat çekebilmek amacı ile vakayı rapor etmeyi uygun gördük.

### KAYNAKLAR

1. Teziç T, Arslanoğlu M, Gedik Y, Nuhoğlu A. Phenytoin induced rickets in a ten-year-old girl with hypothyroidism. *Türk J Ped* 1983; 25:263-6.
2. Kruse R. Osteopathien bei Antiepileptischer langzeittherapie (vorläufige Mitteilung), *Mehr Kinderheilk* 1968; 116:378.
3. Yalaz K. Antikonvülsan ilaçlar ve rikets. *Katki: Hacettepe Pediatri Başasistanlığı Bülteni* 1981; 2(2):86-7.
4. Tomita S, Ohnishi J, Nakano M, Ichikawa Y. The effects of anticonvulsant drug on vitamin D3-activating cytochrome P-450-linked monooxygenase systems. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39(4A):479-85.
5. Behrman RE, Vaughan VC. Rickets associated with anticonvulsant therapy. In: Behrman RE, Vaughan VC, eds. *Nelson textbook of pediatrics*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987:1379.
6. Bianchini G, Mazzaferro S, Mancini U, Bianchi AR, Donata G, et al. Calcium phosphorus changes in chronic anticonvulsant therapy: Effects of the administration of 25-hydroxyvitamin **D3** on secondary hyperparathyroidism. *Acta Vitaminol Enzymol* 1983; 5(4):229-34.
7. Nilsson OS, Ljndholm TS, Elmstedt E, Lindback A, Lindholm TC. Fracture incidence and bone disease in epileptics receiving long-term anticonvulsant drug treatment. *Arch Orthop Trauma Surg* 1986; 105(3):146-9.
8. Burnand B. The epidemiology of osteoporosis. *Ther Umsch* 1991;48(2):61-5.
9. Hunt PA, Wu-Chen ML, Handal NJ, Chank CT, Gomes M, et al. Bone disease induced by anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin **D3**). *Am J Dis Child* 1986; 140(7):715-8.