

çocuk hastalıkları

D Vitamini ve Raşitizm

Asım GÜLÜ KİN*

D vitamini, doğada vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin-D₃ (kolekalsiferol) olarak başlıca iki şinikle bulunur. Ü2-vitamini bitkisel kaynaklı olup, mantar veya mayadaki ergosterolün irridasyonu ile oluşur. D₃-vitamini hayvansal kaynaklı olup, balık karaciğerinde doğal olarak bulunur. D₄-vitamini (22, 23) dihidroksiergokalsiferoldür (1-5).

Gıdalarımızla alınan D₂ ve D₃ duodenumdan itibaren ince barsaktan absorbe olur. Absorbe olan D vitamini bir proteine bağlanarak lenf yolları ile genel sirkülasyona girerek karaciğere taşınır. Karaciğere gıdalarla gelen D vitamini ile vücudumuzda, derimizde sentez edilen kolekalsiferolun metabolizması aynıdır. Karaciğerde kolesterol, 7-dehidrokolesterole çevrildikten sonra periferik kana salgılanarak derimizdeki malpighi tabakasına gelir. Burada 290-320 milimikron dalga boyundaki ultraviole etkisi ile 7-dehidrokolesterol, kolekalsiferol'e (D₃ vitamini) çevrilir (1-5) (Şekil 1).

Gıdalarımızla alınan D₂ ve D₃ vitamininin ince barsaklardan emilişinde safra gereklidir. Karaciğer, safra kesesi ve sindirim sistemi hastalıklarında D vitamininin emilimi bozulabilir. 1)2 ve D₃ vitamini başlıca duodenum ve jejunumdan safra tuzları ve lumen içi lipidlerle lenfatik kanallara emilerek vücutta sentez edilen D₃ vitamini ile karışır. 50-60.000 molekül ağırlığındaki spesifik bir alfa-2 globulinle karaciğere taşınır. Karaciğerde mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz (25OHaz) enzimi ile 25 hidroksikolekalsiferole (25HCC) dönüşür. D vitamininin karaciğerdeki 25 Hidroksilasyon reaksiyonu plazmadaki 25 HCC düzeyi ile inhibe edilmekte ve böylece vücudun 25HCC ihtiyacı ayarlanmaktadır (1, 5, 6). Ancak bu inhibisyon yüksek doz D vitamini verildiğinde entoksikasyonu engelleyememektedir (7). Serum 25 HCC düzeyi diyetle alınan D vitamini miktarına ve güneşten yararlanma derecesine bağlı olup, yaz ve kış değerleri farklı olarak bulunmuştur (8-10). 25 (OH) kolekalsiferol veya 25 (OH) ergokalsiferol dolaşımında bir alfa-2 globuline bağlanarak böbreğe taşınır. Bö-

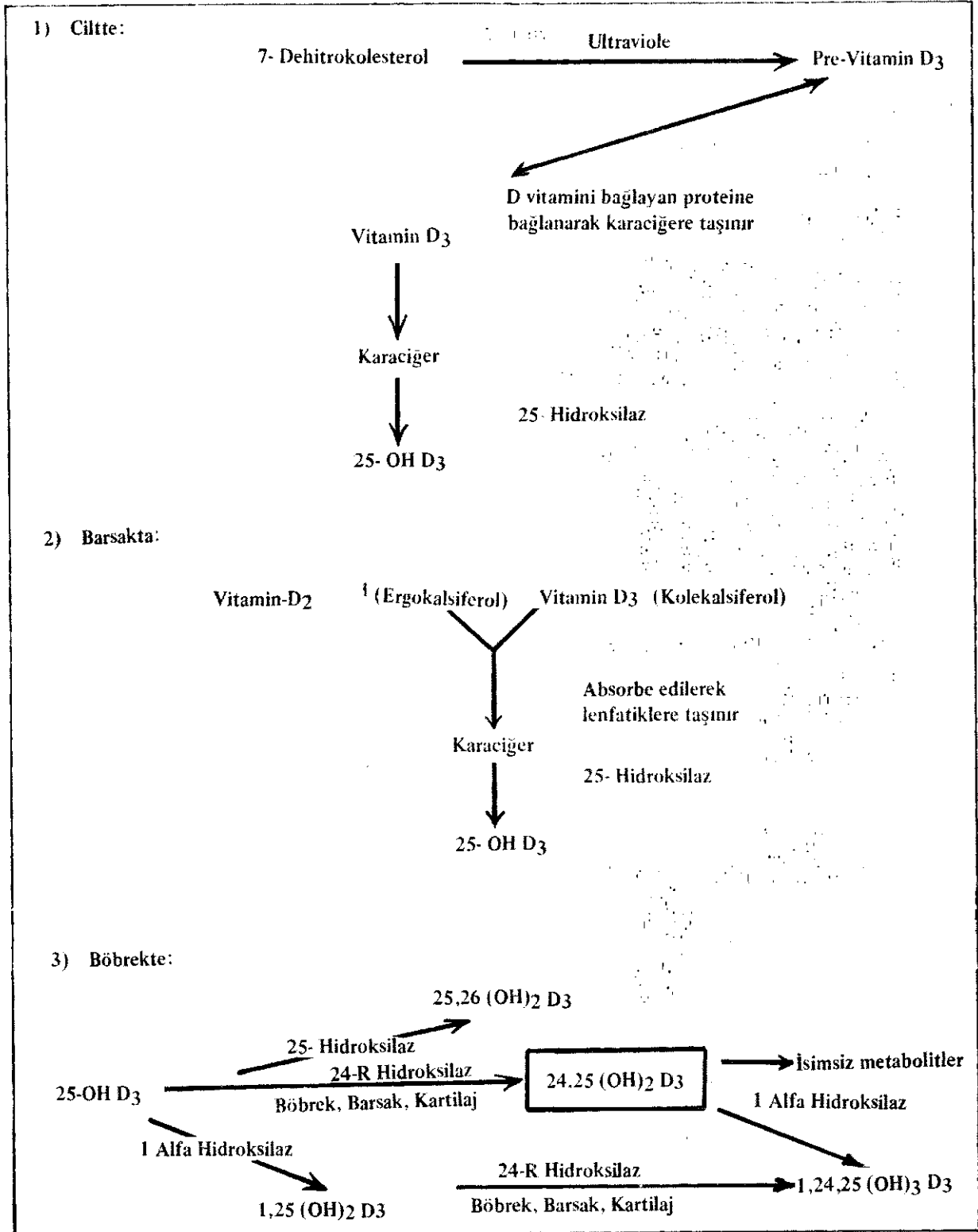
reğin proximal tubuli epitellerinde 25 hidroksi vitamin D, 1 alfa hidroksilaz (alfa 1 Oiaz) enzimi aracılığı ile 1,25 dihidroksikolekalsiferole (1,25 DHCC) dönüşerek, bugün için bilinen en aktif vitamin D metabolitini oluşturur. Proksimal tubulus hücrelerinde bu metabolitin oluşumu parathormon ile daha hızlanmaktadır. Stronsiyum bu dönüşümü inhibe etmektedir (11). D vitamini metabolizmasının esas regülasyonu 1,25 DHCC'ün yapımının düzenlenmesi ile olur. Serum iyonize Ca ve P konsantrasyonundan azalma, PTH, GH, östrojen ve prolaktin seviyesindeki artma ile 1,25 DHCC yapımı stimüle olur (12). Serum Ca 9 mg/dl'den, P 8 mg/dl fazla olunca 1 alfa OHaz enzim aktivitesi artar. 1,25 DHCC oluşumunun azalması ile kemikten Ca rezorbsiyonu, barsaktan Ca emilimi azalarak iyonize Ca normale döner (11). Hipokalsemi hallerinde ise PTH salgılanması artarak, böbrekten fosfat diürezine neden olur ve Ca'un geri emilimi artar (Şekil-2). 1,25 DHCC barsak mukozasında DNA sentezini, Ca bağlayan protein yapımı ve fırçamsı kenarda AP enzim aktivitesinin artmasını sağlar. Bu protein varlığında Ca duodenumdan aktif olarak emilir. 1,25 DHCC'ün barsaktaki etkileri PTH mevcudiyetine bağlı değildir. Ancak kemikten Ca mobilizasyonu için PTH ya ihtiyaç vardır. 1,25 DHCC'ün hayvanlara verilmesinin böbrekte bu maddenin oluşumunu azalttığı ve 24,25 DHCC sentezini uyardığı gösterilmiştir (1-5, 11). 24-25 DHCC verilmesi ise 25HCC'ün, 1,25 DHCC'ye dönüşümünü etkilemez. Glikokortikoidlerle tedavi sırasında da 25 HCC'ün 1,25DHCC'a dönüşümü bozulur (12). Kronik böbrek yetmezliğinde 25 HCC'ün 1,25 DHCC dönüşümü azaldığından Ca'un barsaktan emilimi azalarak osteomalazi ve osteodistrofi gelişebilir (13, 14). Ergosterolün ultraviole irridasyonu ile oluşan dehidrotakisferol ve sentetik 1 alfa OH kolekalsiferol böbrekte hidroksilasyona gerek göstermeden aktivite gösterdiklerinden böbrek hastalıklarında Ca absorpsiyonunu artırır.

24, 25 DHCC böbrekte kortikal mitokondrilere 25 HCC'ün hidroksilasyonu ile oluşur (15). Serum

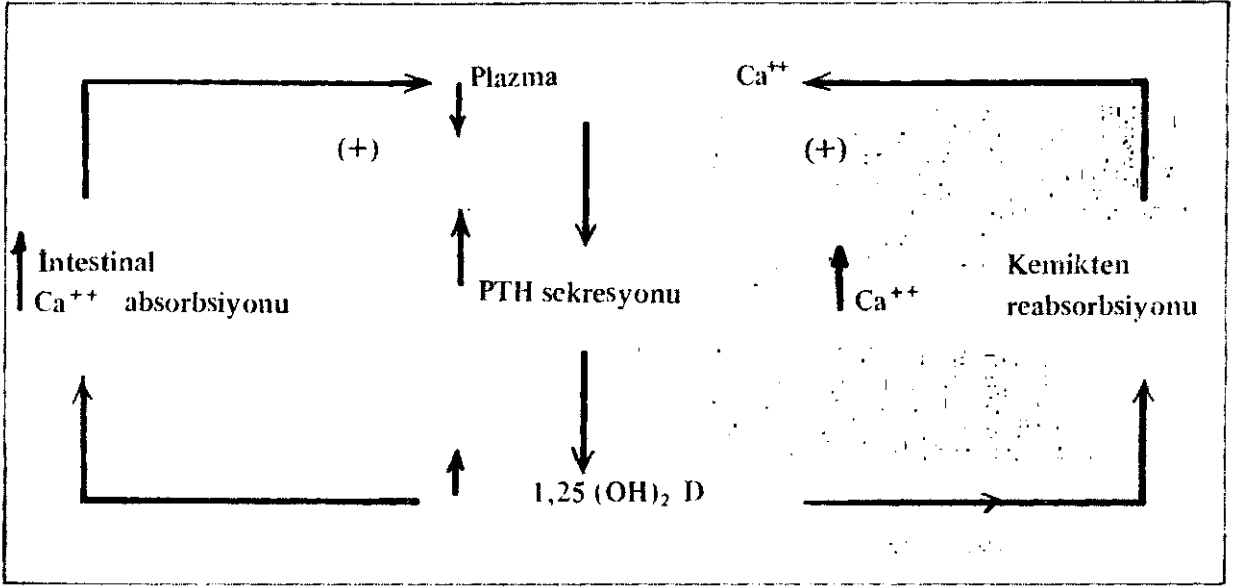
*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim Görevlisi

Türkiye Klinikleri Cilt: 6, Sayı: 1, 1986

Şekil ~ 1
D — Vitamin Metabolizması



Şekil - 1. D-Vitamin Metabolizması



Şekil - 2. Kan Kalsiyum, Parathormon ve 1,25 (OH)₂ D İlişkisi

24,25 HCC düzeyi 25 HCC'ün % 10'u kadardır. Vücutta hızla metabolize olarak dışkı ile atılır. Yüksek plazma fosfat, stronsiyum ve 1,25 DHCC düzeyi, D vitamini verilmesi 1,25 DHCC sentezini inhibe ederek 24,25 DHCC sentezini uyarır. Düşük serum Ca'ya ise 24,25 DHCC oluşumunu engeller.

1,24,25 trihidroksi kolekalsiferol böbrekte 1,25 DHCC'ün 24 hidroksilasyonu veya 24,25 DHCC'ün 1 alfa hidroksilasyonu ile oluşur. Hayvanlarda raşitizmi iyileştirme etkisi 1,25 DHCC'ün % 60'ı kadardır. Barsaktan Ca absorpsiyonunu artırıcı etkisi fazla olmasına karşın, kemikten Ca mobilizasyonunda daha az aktiftir (16).

25,26 DHCC'ün insanlardaki fizyolojik rolü bilinmemektedir. İnsan serumunda 25 HCC'ün % 10'u kadar bulunur (17).

RAŞİTİZM

D vitamini metabolizması bozukluklarından en sık görüleni ve gelişmekte olan ülkeler için en büyük sorun olanı D vitamini eksikliğine bağlı raşitizmdir (18, 19). Raşitizm, büyümekte olan organizmada kıkırdak matriksi ve kemik matriksinin mineralize olmasındaki yetersizliktir. Raşitizm Hipokrat zamanından beri bilinmekle birlikte, hastalığın bugünkü bilgilerimize kısmen uyan tanısı 17. yüzyılda yapılmıştır. 1650 yılında Glisson kısa boylu eğri bacaklı çocukları Glissonian raşitizm diye adlandırmıştır (20). 1920'de Mallanby ve Buldshinsky güneş ışını ve temiz havanın yokluğu ile diyet yetersizliğinin raşitizm oluşturduğunu, diyete balık yağı eklenmesi veya güneşlenme ile hastalığın önlendiğini göstermişlerdir.

D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, genellikle süt çocukluğu çağıında (4-18 ay arasında) görülmekle birlikte, yeni doğan döneminde de görülmektedir (21-23). Günlük D vitamini gereksinimi büyüme, gebelik ve emzirme dönemlerinde 400 İ.Ü./gün, erişkinlerde ise 100 İ.Ü./gün'dür (18). D vitamini çok balık, karaciğer ve yumurta sarısında, daha az miktarlarda ise tereyağı, peynir ve ette bulunur. Kış mevsiminin uzun sürmesi, hava kirliliği, kundak yapma, güneşe çıkarmama, diyetinde yüksek fitat, yetersiz ve uygun olmayan oranda Ca ve P bulunması, raşitizme neden olmaktadır (24-26). Raşitizm nedenleri Tablo-1'de verilmiştir.

Anne sütünde sadece yağda eriyen D vitamini kısmının değil, suda eriyen sülfat bileşiklerinin bulunduğu ve total D vitamini miktarının düşük olmadığı, bu nedenle anne sütü alan bebeklere ayrıca D vitamini verilmesinin gereksiz olduğunu ileri süren yayınlar mevcuttur (27). Bu konuda yapılan yeni çalışmalarda ise, anne yeterli vitamin olsa bile, anne sütündeki D vitamini etkinliğinin sanıldığı kadar güçlü olmadığı belirtilmektedir (28). Hastanemizde yaptığımız bir araştırmada, bir yıl süre ile polikliniğimize başvuran 0-3 yaş grubundaki 7120 hastanın 453'ünde (% 6,36) raşitizm görülmüştür. Bu vakaların beslenme şekilleri incelendiğinde, 219'u (% 48,35) sadece anne sütü ile beslendiği halde raşitizm gelişmiştir.

RAŞİTİZMDE KLİNİK BULGULAR

Raşitizmin en erken bulgusu olan kraniotabes 3 aylıktan büyük çocuklarda anlamlıdır. Ru çocuk-

larda, parietal ve frontal kemikler kalınlaşarak kaput kuadratum oluşur. Fontanel ve sütürlerin kapanması ve süt dişlerinin çıkması gecikir. Göğüste kostokondrak birleşim yeri belirgindir (raşitik rozari). Sternumda öne doğru çıkıntı (güvercin göğsü) veya içe doğru çöküntü (kunduracı göğsü) olabilir. Diaframanın kaburgalara tutunma yerinde Harison oluşu denen bir çöküklük oluşur. El ve ayak bileklerinde genişleme, bacakta 0 veya X şeklinde eğrilikler olabilir. Kemikleri tutan kas bağlarının gevşemesi sonucu fonksiyonel şekil bozuklukları kifoz, lordoz, skolyoz, kurbağa karnı gelişir. Femur boynunda vücut ağırlığı etkisi ile eğilme meydana gelir

Tablo - 1

Raşitizme Neden Olan Durumlar

- I — Yetersizlikler Sonucu Oluşan Raşitizm
- A— D vitamini Yetmezliği**
1. Konjenital raşitizm
 2. Diyetle D vitamini eksikliği
 3. Güneş ışını eksikliği
- II — D Vitamini Absorbsiyon Bozukluğu**
1. Genel malabsorbsiyon
 2. intestinal rezeksiyon
 3. Karaciğer hastalığı
 4. Bilier atrezi
- C — Kalsiyum ve Fosfor Yetmezliği**
1. Gıdalarda kalsiyum yetersizliği
 2. Gıdalarda fosfor yetersizliği
 3. Kalsiyum/fosfor oranının uygun olmayışı
 4. intestinal rezeksiyon
- II- D Vitamininin Aktif Hale Dönüşmesini Bozan Akkiz Nedenler
- A— Hepatik raşitizm
B— Renal raşitizm
C— Antikonvülzanlar
D⁺ Stronsiyum
E— Entoksikasyonlar
- III- ü Vitamini Metabolizmasının Genetik Olarak Bozuk Olduğu Haller
- A— Vitamin D'ye bağımlı raşitizm**
1. Tip 1
 2. Tip 2
- B— Vitamin D'ye rezistan raşitizm**
- C— Sistinozis, Fanconi ve Lowe Sendromları gibi özel klinik durumlar**
- ü— Total Alopesi ve raşitizm gösteren vakalar**
- IV- Nonendokrin Tümörlerle Birlikte Hipofosfatemi.

(koksa vara) çocuk yalpalayarak yürür. Pelvisteki raşitik değişiklikler ileride doğum zorluğuna yol açabilir (18). İncelediğimiz raşitizmlı hastalarda tesbit ettiğimiz başlıca klinik bulgular Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo - 2

453 Raşitizmlı Hastanın Fizik Muayenesinde Raşitizme İlişkin Bulgular

Fizik Bulgular	Sayı	%
Kraniotebes	287	53,39
Fontanelin geç kapanması	38	8,35
Kaput kuartratum	101	22,36
Raşitik rozari	434	95,82
El bileğinde genişlik	439	97,05
Göğüs deformitesi	9	1,96
Harison oluşu	40	8,84
Kurbağa karnı	9	1,96
Torakalomber kifoz	7	1,54
irritabilité, korpopedal spazm	46	10,31
Alt ekstremitede deformite	22	4,90
O bacak	10	3,20
X bacak	4	0,88
Malleollerde belirginlik	8	1,76

RAŞİTİZMDE LABORATUVAR BULGULARI

Biyokimyasal bulgulara göre, raşitizm 3 evreye ayrılır.

I. EVRE: Kan Ca'u düşer, kemik mineralizasyonu azalır.

II. EVRE: Paratiroidlerin uyarılması ile, 1,25 DHCC yapımı artar ve kemikten Ca rezorbe olur. Kan Ca'u normale ulaşır. Paratiroid hormon hipofosfatemi ve aminoasidüriye yol açar.

III. EVRE: Bu evrede laboratuvar ve klinik bulgular daha belirgindir. PTH seviyesi artmıştır. Hipokalsemi, hipofosfatemi sıktır. Hipokalsemiye bağlı konvülsiyonlar görülebilir. Hipokalsemiye bağlı hiperparatiroidi ve tubuler absorbsiyonun bozulması sonucu aminoasidüri ve fosfatüri görülür.

Subklinik raşitizmin tanısında serum 25 HCC konsantrasyonundaki düşüklük önemlidir. Serum Ca, P ve AP seviyelerinin subklinik raşitizmin teşhisinde önemi azdır (29).

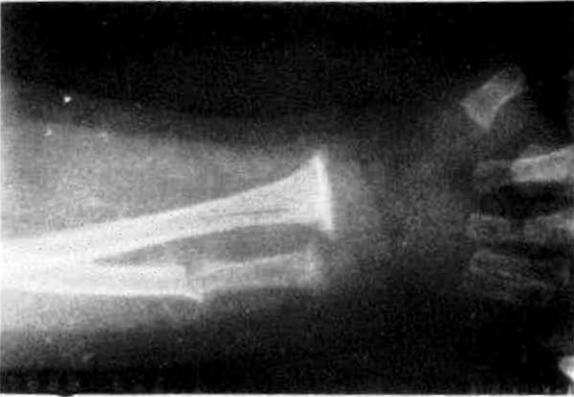
RADYOLOJİK BULGULAR

Raşitizmde radyolojik değişiklikler histolojik ve biyokimyasal değişikliklere göre geç çıkar. En erken radyolojik bulgular kostaların sternal ucu, tibia ve humerus diafizinin proksimal, femur, radius ve

ulnanın distal uçlarında görülür. Hızla büyüyen kemik uçlarında kalsifiye olmamış osteoid dokunun artışı, metafiz ile epifiz arasındaki bölgenin genişlemesine neden olur, epifiz plağı düzensizleşir. Metafizden epifize doğru uzanan kalsifikasyon çizgileri kemiğe fırçamsı görünüm verir. Olgularımızdan birine ait el bileği grafisinde raşitizme ait değişiklikler görülmektedir.



Şekil - 3. Raşitizimli olgularımıza ait el bilek grafisinde radius ve ulna alt ucunda epifiz plağında düzensizleşme ve osteoporoz görülmektedir.



Şekil - 4. Raşitizimli Olgularımızdan Birinde Ulnada Yeşil Ağaç Kırığı.

Ağır raşitizmde yeşil ağaç kırıkları, falanks ve klavikulada hiperparatiroidizm bulguları görülebilir. Olgularımızda tesbit ettiğimiz raşitizme bağlı yeşil ağaç kırıklarından biri Şekil-4'de görülmektedir.

RAŞİTİZM TEDAVİSİ

Raşitizm tedavisinde değişik dozlarda D vitamini oral veya parenteral olarak kullanılmaktadır. Nutrisyonel raşitizm tedavisinde 1500-5000 İ.ü. günde D vitamininin 4-6 hafta süre ile oral verilmesinin tedavi için yeterli olabileceğini bildirenler olduğu gibi, tek doz 150.000 İ.ü. veya tek doz halinde 300.000-600.000 İ.ü. D3 vitamininin tedavi için gerekli olduğunu ileri sürenler de mevcuttur (30). Araştırmamızda D3 vitamininin 150.000 İ.ü. tek doz halinde verilmesinin nutrisyonel raşitizmin tedavisinde yeterli olduğu görülmüştür (31). Hiperkalsemi ve osteoporozu olan olgularda, başlangıçta 1 ml/kg % 10'luk kalsiyum glukonat I.V., daha sonra 0,5 gr/kg'dan kalsiyum laktat'ın ağızdan iki hafta süre ile verilmesi gerekir. Diğer nedenlere bağlı raşitizm tedavisinde kullanılan D vitamini preparatları ve dozları Tablo-3'de verilmiştir (32).

DEĞİŞİK RAŞİTİZM TÜRLERİNDE VERİLMESİ GEREKEN TEDAVİLERİ ŞÖYLE ÖZETLEYEBİLİRİZ:

- I) Vitamin D eksikliğine bağlı raşitizm durumlarında uygun dozlarda D vitamini ile tedavi yapılır.
- II) Familial hipofosfatemik raşitizmde, fosfat ve D vitamini veya büyük hastalar için 1,25 -dihidroxyvitamin D kullanılır.
- III) Fanconi's sendromlu ve D vitaminine bağımlılığı olan hastalara büyük dozda Vit D verilir.
- IV) Renal osteodistrofli hastalara DHT verilir.

KAYNAKLAR

1. Avioli LV, JG Haddad. Vitamin D. Current Concepts Metabolism, 22 : 507, 1973.
2. Root AW, ME Harrison. Recent advances in calcium metabolism, J. Pediatr. 88 : 1, 1976.
3. Bell PA: The chemistry of the vitamin D. In: Vitamin D (ed.) Lawson D.E.M. Academic Press, London, New York, San Fransisco, 1978, p. 1.
4. Deluca HF: Recent advances in our understanding of the vitamin D endocrine system, J. Lab. Clin. Med. 87 : 7, 1976.
5. Ozsoylu Ş: D vitamini metabolizması, Çocuk Sağl. Hast. Derg. 20 . 1, 1977.
6. Colodro IH, AS Brickman, JW Coburn, TW Osborne, AW Norman: Effect of 25-Hydroxy vitamin D on intestinal absorption of calcium in normal man and patients with renal failure, Metabolism 27 :745, 1978.
7. Stamp TCB: Vitamin D metabolism, Arch. Dis. Child, 48 : 2, 1973.
8. Haddad JG, K Chyu: Competitive protein binding radioassay for 25-Hydroxycholecalciferol, J. Clin. Endocrinol. 33 .992, 1971.

Tablo - 3
D Vitamini Preparatları

	Vitamin D ₂	Dihidrotaşisteral	25-Hydroxy Vitamin D ₃	1,25 Dihidroksi Vitamin D ₃
Fizyolojik iloz' (ug/gün)	10	20		0,5
Farmakolojik doz' (/ig/gün veya /kg/gün)	200 - 600	125 - 400	1 - 2	0,15 -0,50
Maksimum etki başlama zamanı (gün)	30	15	15	
Doz şekilleri (ug)	Likid: 200 ml / 60 ml Şişede (Drisdol) Kapsül : 1,250 (Drisdol) Tablet : 1,250 (Kalsiferol)	Likid: 250 /ml(Hytakerol) 1000 /ml (DHT) Kapsül (125 Mg) (Hytakerol) Tablet 200 - 400 µg (DHT)	Tablet 20 50	Tablet 0,25
Veriliş şekli	Likid veya kapsüller Günde 1 kez, enjeksiyon depo şeklinde ayda 1 kez	Günde 1 kez	Günde 1 kez	Günde 1 kez
Ticari isim	Kalsiferol (Kremers-Urban) Drisdol (Winthrop)	Hytakerol (Winthrop) Dihidrotaksterol veya DHT (Roxane)	Kalderol (Upjohn)	Rokaldrol (Roche)

1. 1 ug Vitamin D₂ = 40 IU

1000 ug (1 mg) D₂ = 40.000 IU

1000 ug(1 mg) DHT = 120,000 IU

2. Renal osteodistrofi veya vitamin D rezistan sendromlarda başlangıç dozu

- Stamp TCB, JM Round: Seasonal changes in human plasma levels of 25-Hydroxy vitamini D, Nature 247 :563, 1974.
- Hasanoğlu A, I Özalp, Ş özsoylu: Anne ve Kordon Kanında Serum 25-Hidroksikolekalsiferol Değerleri, Çocuk Sağl. 1 last. Derg. 24 : 207, 1981.
- Haussler MB, TA Mc Cain: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (second of two parts), N. Engl. J. Med. 297 : 1041, 1977.
- Forde BG, BCI. John: Feedback control of vitamin D metabolism by nuclear action of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol on the kidney, Nature 252 : 412, 1974.
- Coburn JW, DL Hartenbwirer, AS Brichman: Advances in vitamin D metabolism as they pertain to chronic renal disease, Am. J. Clin. Nutr. 29 : 1283, 1976.
- Mawer EB, J Backhouse, CM Taylor, GA Lumb, SW Stanburg: Failure of formation of 1,25 dihydroxy-cholecalciferol in chronic renal insufficiency, Lancet 1 : 626, 1973.
- Gaodwin D, N Noff, S Edelstein: 24,25-dihydroxy vitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation, Nature 276 : 517, 1978. ",
- Proosal DA, WH Okamura and AW Normen: Vitamin D, its metabolites and analogs, Am. J- Clin. Nutr. 29:1271, 1976.
- Horst RL, RM Shepard, NA Jorgensen, HF Luca. The determination of 24,25-dihydroxy vitamin D and 25,26-dihydroxy vitamin D in plasma from normal and nephrectomized man, J. Lab. Clin. Med. 93:277, 1979.

18. Barness LA : Rickets of vitamin D deficiency. In: Textbook, of Pediatrics, (ed.) Nelson Vaughan, McKay, Behrman, 12th Ed., Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1983, p. 179.
19. WHO: Joint FAO/WHO, Expert. Committee on nutrition. WHO Techn. Rep. Ser. 477, 1971.
20. Arnel GC: Rickets recurs in British children, Practitioner, 192 : 652, 1964.
21. Moncrieff MW, NRW Lunt and LJH Arthur: Nutritional rickets at puberty, Arch. Dis. Child. 48 : 231, 1973.
22. Holmes AM, Enoch BA, JL Taylor and Jones ME: Occult rickets and osteomalacia amongst the Asian immigrants, O.J. Med. 42 : 125, 1973.
23. Giiltekin A: 6-17 Yaş Arası Çocuk ve Gençlerde Serum Zn, Mg ve 25 HCC Düzeyleri: Doçentlik tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1982.
24. Eddin DV: Resurgence of nutritional rickets associated with breast-feeding and special dietary practices, Pediatrics 65 :232, 1980.
25. Moncrieff MW: Congenital rickets due to maternal vitamin D deficiency, Arch. Dis. Child. 49 : 810, 1974.
26. Preece MA, S Tomlinson, CA Ribot, C Pietrek, IIT Kora, MD Lawies, JA Kord, MG Dunnigan and JEU O'Riordan: Studies of vitamin D deficiency in man, Quart. J. Med. 44 : 475, 1975.
27. Committee on nutrition: Vitamin and mineral supplement needs in normal children in the United States, Pediatrics 66 : 1015, 1980.
28. Brocke GO: Supplementary vitamin D in infancy and childhood, Arch. Dis. Child. 58 : 573, 1983.
29. Petritor JM, I.M Islade: Diagnosis of şubelini cal rickets, Arch. Dis. Child. 55 : 155, 1980.
30. Bergstrom WH: Hereditary metabolic bone diseases in endocrin and genetic diseases, Gardner LI, Philadelphia, W.B. Saunders Co., p. 851, 1975.
31. Giiltekin A, A Savaş, İ Özalp. Nutrisyonel raşitizmin 150.000 I.0.D3 vitamini ile tedavisinin sonuçları. Çocuk Sağl. ve Hast. Derg. 27 : 169, 1984.
32. Norman ME: Vitamin D in bone disease, Pediatr. Clin. North Am. 29 : 947, 1982.