

Nutrisyonel Rikets Hastalığı

Nutritional Rickets Disease

Öz

Nutrisyonel rikets, D vitamini destek programlarına karşın halen dünya genelinde önemli ve önlenebilir bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Ülkemizde güneşten zengin bir coğrafyaya sahip olmasına rağmen D vitamini yetersizliği gebe kadınları, bebekleri ve adolesanları etkileyen önemli bir sorundur. Nutrisyonel riketsli olguların çoğunda D vitamini kullanılmadığı veya düzensiz kullanıldığı görülmüştür. Bu nedenle özellikle sütçocuğu döneminde D vitamini destek programına uyum artırılması nutrisyonel riketsin önlenmesinde önemlidir.

Abstract

Although vitamin D supplementation program has been applied, nutritional rickets remains a significant and preventable public health problem. Vitamin D deficiency is a major problem affecting pregnant women, babies and adolescents, although our country has a rich geography in the sun. In the majority of nutritional rickets, D vitamins were not used or were used irregularly. For this reason, especially during the dairy period, D vitamin supplementation program is important in preventing nutritional rickets.

Giriş

Rikets, büyümekte olan organizmada kıkırdak ve kemik matriksinin mineralizasyonundaki yetersizliktir. Hem büyüme plağı hem de yeni oluşan trabeküler ve kortikal kemiği etkiler. Riketsdeki mineralizasyon eksikliği, esas olarak kalsiyum, fosfat veya D vitamini eksikliklerinden kaynaklanan bir kemik yapım problemidir (1). Bu hastalık D vitamin eksikliği ya da yetersiz kalsiyum alımına bağlı epifiz plakları kapanmadan önce gelişen kondrositin defektif farklılaşması ve büyüme plağının ve osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu ile karakterizedir (2-4). En sık görülen rikets nedeni D vitamini eksikliğine bağlı olandır (5).

Nutrisyonel rikets, tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde sütçocuğu ve adolesanları etkilemektedir (6). Rikets görülme oranları bölgelere göre farklılık gösterir çünkü D vitamini sentezi cilt rengi, güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı, giyinme tarzı gibi fak-

Dr. Melike AKYÜZ

Dr. Esra AKYÜZ ÖZKAN

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Esra AKTYÜZ ÖZKAN

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat

Tel/phone: +90 506 702 66 94

mail: esra.akyuz@myynet.com

Anahtar Kelimeler:

Rikets, D Vitamini Eksikliği,

Çocuk.

Keywords:

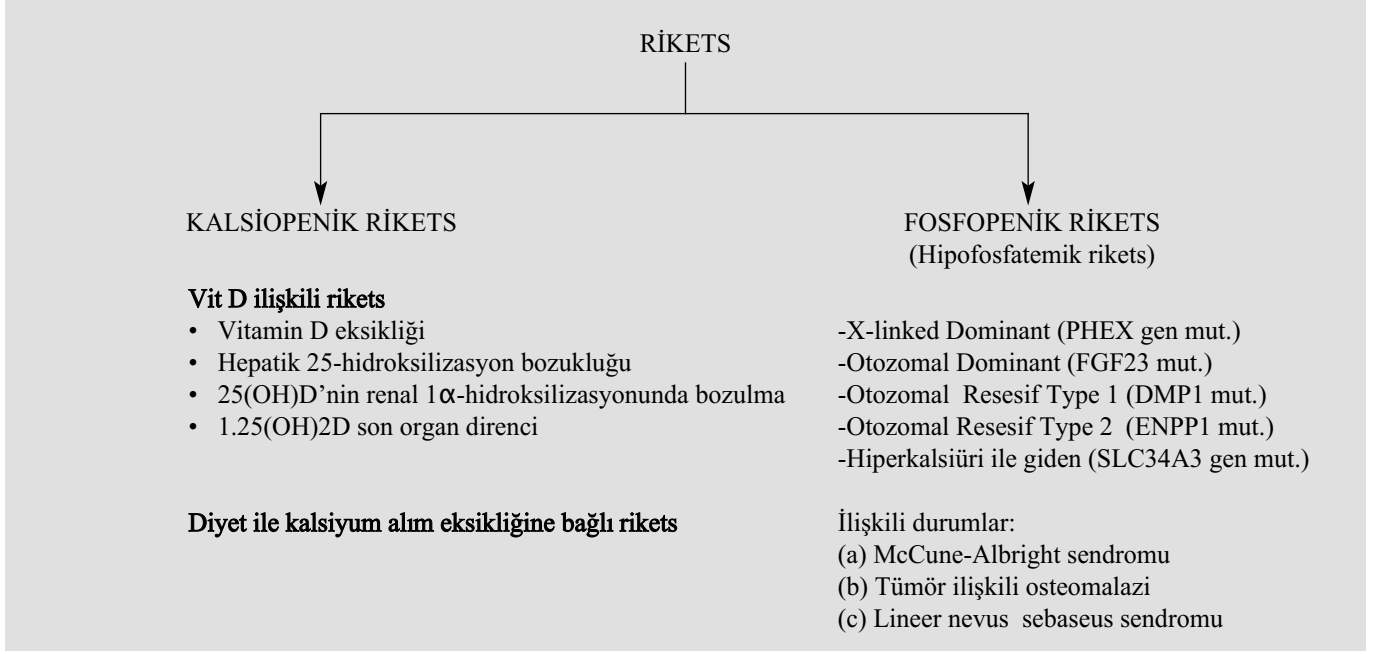
Rickets, Vitamin D Deficiency, Children.

Geliş Tarihi - Received

12/02/2018

Kabul Tarihi - Accepted

05/03/2018

Tablo 1. Rikets Nedenleri.

törlerden etkilenir. Türkiye’de 2011 yılında yapılan bir çalışmada rikets insidansı %3.1, Türkiye’nin doğusunda ise bu oran %1’in altında bildirilmiştir (7). 2013 yılında yayımlanan bir çalışmada dünyada rikets insidansının giderek arttığı belirtilmiştir (3). Büyüyen kemiğin mineralizasyonunda gecikme sonucu oluşan tabloya rikets, kemik büyümesinin tamamlandıktan sonra gelişen mineralizasyon kusuruna ise osteomalazi denir (8).

Kemik yeniden yapımını üç hormon etkiler; paratiroid hormon (PTH), D vitamini ve kalsitonin. Hipokalsemi PTH salınımını uyarır; hiperkalsemi inhibe eder. Kemikte PTH osteoklastik aktivite üzerinden kemik yıkımını artırır. D vitamini deriden endojen olarak üretilir (vitamin D3) veya sindirimle alınır (vitamin D2). 25 hidroksivitamin D ye dönüşüm karaciğerde ve sonrasında 1,25 hidroksivitamin D ye dönüşüm böbrekte olur. 1,25 hidroksivitamin D fizyolojik olarak aktif vitamin D kabul edilir. Hipokalsemi dönemleri sırasında böbreklerde 1-hidroksilaz aktivitesi artar ve serum 1,25-dihidroksivitamin D düzeyi yükselir. 1,25-dihidroksivitamin D nin kemik üzerinde iki etkisi vardır. Kemik rezorpsiyonunu artırır, ama ekstraselüler kalsiyum ve fosfat düzeylerini artırarak, kemik mineralizasyonunu da sağlayabilir. Kalsitonin, tiroidin parafoliküler C hücrelerinden salgılanır. Kalsitonin salınımı için primer uyarı, serum kalsiyum konsantrasyonundaki artıştır. Kalsitonin, osteoklastların hem sayılarını hem de aktivitelerini düzenleyerek, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kalsitonin, kemikten ekstraselüler alana kalsiyum ve fosfat akışını azaltır (1).

Vitamin D düzeyi yeterlilik; 20-100 ng/mL, yetersizlik 12-20 ng/mL, eksiklik <12 ng/mL olarak güncellenmiştir (9).

Rikets nedenleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Rikets denildiğinde çoğunlukla D vitamini eksikliğine bağlı olan akla gelmektedir.

Rikets evrelerine göre klinik ve biyokimyasal bulgular değişir. Önce 25-hidroksivitamin D düzeyi ve buna paralel olarak intestinal kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Buna bağlı olarak epifizyal kıkırdığın mineralizasyonu yetersizleşmeye başlar ve serum kalsiyum dengesinin korunması güçleşir (Evre I Rikets). 25-hidroksivitamin D düzeyindeki azalma belli bir eşik değerden sonra kalsiyum düşüklüğünü paratiroid hormon (PTH) salgısını artırarak kompanse etmeye çalışır (Evre II Rikets). PTH'nın artması serum fosfor düzeyinin düşüşünü hızlandırır. Kemiklerden kalsiyum mobilize edilirken epifizyal kıkırdak daha az mineralize olmakta ve kemiğin diğer bölgelerinde mineral içeriği de azalır. Bu süreç ilerlerken klinik ve biyokimyasal bulgular belirginleşmekte ve bir süre sonra PTH ve 1,25-dihidroksivitamin D etkisine rağmen serum kalsiyum dengesi de korunamaz hale gelir (Evre III Rikets).

Klinik Bulgular

Ağır vitamin D eksikliği olan annelerin bebeklerinde kırıklar ve hipokalsemi olabilir. Emekleme ve yürümeye başlamamış riketsli infantlarda; ön kolda eğrilik, kranio-tabes, frontal kabarıklık, fontanelerin kapanmasında gecikme görülür. Çocuklarda genellikle genu varum (o-bacak) veya valgum (x-bacak), ulna ve radius metafizlerinde çanaklaşma ile el bileklerinde genişleme, kostakondral birleşim yerlerinde belirginleşme (raşitik rozari) ve alt-ön toraks duvarında çöküklük (Harrison oluşu) sıklıkla mevcuttur. Vitamin D eksikliği olan çocuklarda; dişlerde

enamel hipoplazi ve diş çıkarımında gecikme, suboptimal ağırlık artışı, kısa boy, hipotoni, geç yürüme, enfeksiyonlara yatkınlıkta artış ve anoreksi gözlenmiştir (10).

Diğer bulgular ise; hipokalsemik konvülsiyon, hipotoni, kabızlık, proksimal miyopati, kalp yetersizliği, anemi, kardiyomiyopati, pansitopeni, büyüme geriliği ve boy kısalığı sayılabilir.

Sütçocukluğu döneminde motor gelişim aşamaları gecikir. Hipotoni ve eklem gevşekliği vardır. Terleme sık görülür. Çocuk huysuz ve uykusuzdur. Enfeksiyonlara direnç azalmıştır. Özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları siktir. Riketsin klinikte en önemli metabolik komplikasyonu tetanidir. D vitamini eksikliğine bağlı tetani en sık 6 ay-3 yaş arasında görülür. Annede D vitamini eksikliği varsa daha erken dönemde gelişebilir. D vitamini eksikliğinde kalsiyumun bağırsaktan emilimi azalmıştır. Kanda kalsiyum düşüklüğü parathormonu uyarır ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu ile serum düzeyi korunur, tetani gelişmez. Paratroid kompanzasyon mekanizmasının herhangi bir nedenle aksaması ile kan kalsiyumunun 8 mg/dL'nin altına düşmesi durumunda nöromusküler eksitabilite artarak tetani oluşur. Riketsli hastalarda tetani gizli veya belirgin olabilir. Gizli tetani, tetaninin bazı uyarılarla oluşturulabilmesi durumudur.

Chosvestek belirtisi: kulağın ön bölgesindeki fasiyal sinir trasesine vurulunca göz, ağız ve burun kaslarında bilateral kasılma olur. 2 aydan küçük, 5 yaştan büyük çocuklarda bu bulgu normalde de olabilir. 3 ay-3 yaş arası çocuklarda pozitifliği gizli tetani açısından değerlidir.

Peroneal belirti: Fibula başının biraz altına peroneal sinir üzerine hafifçe vurulduğunda diz gevşek ve hafifçe fleksiyonda iken ayağın dışa fleksiyonu ve abduksiyonu pozitif olarak kabul edilir.

Trousseau belirtisi: Üst kol sıkıldığında karpopedal spazm oluşumudur.

Erb belirtisi: Kas kontraksiyonu oluşturacak galvanik akımın normalden düşük bulunmasıdır.

Escherich belirtisi: Ağız kenarına vurulduğunda dudaklar balık ağzı gibi öne gelir. Yenidoğan tetanisini değerlendirmede önemlidir.

Weiss belirtisi: Orbitaların dış köşesine vurulduğunda göz kırpmasıdır. Yenidoğanda önemlidir.

Hoffa belirtisi: Nervus radialis vurulduğunda kol dışa döner.

Nervus ulnariz belirtisi: Dirsek hizasında Nervus ulnaris üzerine vurulduğunda 3.parmak bükülür.

Belirgin tetani kendini spontan kas seyirmeleri, karpopedal spazm, laringospazm ve konvülsiyonla gösterir. Karpopedal spazm bilekte ve metakarpofalangeal eklemde fleksiyon ile başparmakta abduksiyon ve diğer falanks eklemelerinde ekstansiyon halidir. Ayaklarda ekinovarus durumu ve ayak parmaklarında fleksiyon olur. Laringospazmında tablo hafif ise inspiratuvar stridor olur; ağır ise solunum yolunun tam kapanması sonucu gelişen hipoksi nedeniyle şuur kaybı, konvülsiyon ve nadiren de ölüm olabilir (8).

Laboratuvar

Rikets'de temel olarak 25-hidroksivitamin D düzeyi düşük bulunur. Normal serum 25-hidroksivitamin D düzeyi serum PTH düzeyi ile yakından ilişkilidir. Serum PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu normal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Buna göre 25-hidroksivitamin D konsantrasyonu ortalama 30-40 ng/ml (75-100 nmol/L) olarak bildirilmektedir (11-13).

Vitamin D eksikliğine bağlı Rikets'de vitamin D yetersizliği/eksikliği ve klinik ve radyolojik bulguların oluşumuna kadar bireyden bireye değişen belirli bir sürenin geçmesi gerekir. Subklinik Rikets'den aşikar Rikets'e kadar geçen bu sürede hipo-normo-hipokalsemi, PTH yüksekliği, normo/hipofosfatemi, alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği, düşük-normal- yüksek 1.25-dihidroksivitamin D düzeyleri saptanabilir (Evre I-III Rikets) (14). Vitamin D eksikliğine bağlı Riketsli vakaların % 60'ında hipokalsemi mevcut iken ALP tüm olgularda yüksektir. Özellikle, evre III nutrisyonel riketsli vakalarda kalsiyum, fosfor düzeyleri düşük, ALP düzeyleri yüksektir (Tablo 2).

Radyolojik Bulgular

Kemik grafilerinde uzun kemiklerin uçlarında metafiz ve epifiz arasında kalsifiye olmamış bölgede genişleme, kadeh manzarası, fırçamsı kenar görünümü olur. Diafiz, epifizden daha geniştir. Genel bir osteoporoz vardır. Tedaviye yanıt önkol ve el bileği grafilerinden değerlendirilir, ancak radyolojik değişiklik kan biyokimyasındaki değişikliklerden daha geç ortaya çıkar. D vitamini tedavisinden sonra kalsifikasyon önce metafiz kenarından başlar. Diafizde periost kalsifikasyonu, periostite benzeyen çift kontur oluşturabilir (8).

Tablo 2. Rikets Evreleri.

	KALSİYUM	FOSFOR	PTH	ALP
I.Evre	Düşük	Normal	Normal	Yüksek
II.Evre	Normal	Düşük	Yüksek	Yüksek
III.Evre	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek

Tablo 3. D Vitamini ile İlişkili Hastalıklarda Serum Biyokimyası.

Hastalık	Kalsiyum	Fosfor	Alkalen Fosfataz	PTH
D vit. Eksikliği (nutrisyonel rikets, Malabsorpsiyon)	N veya ↓	↓ veya N	↑	↑
D vit. Bağımlılığı				
Tip I	↓	↓	↑	
Tip II	↓	↓	↑	↑
Hipofosfatemik rikets	N	↓	↑ veya N	N veya ↓
Hipoparatiroidi	↓	↓	N	↓
Hiperparatiroidi	↑	↑	↑	↑
Böbrek hastalığı (CrC<30)	↓	↑	↑	↑
D hipervitaminozu	↑	↑ veya N	↑ veya ↓	↓
Antikonvülfif tedavi	N veya ↓	N veya ↓	N veya ↑	↑

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Yetersiz D vitamini alımı öyküsü ile birlikte klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular tanıyı destekler. Tablo 3’de serum biyokimyasındaki değişiklikler özetlenmiştir. Erken dönemde serum kalsiyumu normal veya düşük, fosfor 4mg/dl nin altında, alkalen fosfataz yüksektir. Hipokalsemi döneminde 25(OH) D vitamini normal olabilir, daha sonra 15 ng/ml altına düşer. Rikets en sık 3 ay-2 yaş arasında görülür. Genellikle gelişme geriliği, terleme ve başın göreceli büyüklüğü vardır. Baş büyüklüğünün hidrosefalide fontanel gerginliği ile birlikte oluşu ayırıcı tanıya yardımcıdır. Kraniotabes erken sütçocukluğu döneminde fizyolojik bir bulgudur. 3. aydan sonra kraniotabesin devam etmesi rikets lehine değerlendirilir. Hidrosefali ve osteogenezis imperfecta da kraniotabese neden olur, ancak bunların ayırıcı tanısı kolaydır. Osteogenezis imperfectada başın bütünü yumuşaktır. Kostakondral bileşkede genişleme rikets dışında skorbut ve kondrodistrofilerde de görülür. Riketsdeki genişleme yuvarlak tesbih tanesi şeklinde iken, skorbütte keskin çıkıntılı genişleme olur. O bacak deformitesi ailevi bir özellik olabilir. D vitamini dirençli rikets ve rikets bulgularına neden olabilen diğer metabolik hastalıklar ayırıcı tanıya girmelidir (8).

Korunma

Vitamin D eksikliğinin en etkin tedavisi eksikliğin gelişmesini önlemektir. Emziren anneler günlük 1000 IU, 1 yaşına kadar günlük 400 IU, daha sonra 600 IU önerilmektedir. Yaşam boyu vitamin D desteği (400-1000 IU/gün) yapılması uygundur.

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 (15).

Tedavi

Nutrisyonel rikets tedavisinin amacı biyokimyasal, radyolojik ve klinik bulguları düzeltmek ve tükenmiş D vitamini depolarını yerine koymaktır.

Raşitizm tedavisinde değişik dozlarda D vitamini oral veya parenteral olarak kullanılmaktadır.

Nutrisyonel raşitizm tedavisinde 1500-5000 IU günde D vitamininin 4-6 hafta süre ile oral verilmesinin tedavi için yeterli olabileceğini bildirenler olduğu gibi, tek doz 150,000 IU veya tek doz halinde 300,000-600,000 IU D3 vitamininin tedavi için gerekli olduğunu ileri sürerler de mevcuttur (16). Hipokalsemi ve osteoporozu olan olgularda, başlangıçta 1 mL/kg %10'luk kalsiyum glukonat IV daha sonra 0.5 gr/kg'dan kalsiyum laktat'ın ağızdan iki hafta süre ile verilmesi gerekir (17).

Kaynaklar

1. Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA. Yurdakök M, Pediatrics, 1.baskı, Güneş kitabevi, 2007, sayfa: 904-908.
2. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 83-106.
3. Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al. Increasing incidence of nutritional rickets: A population based study in Olmsted County, Minnesota. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier 2013; 176-83.
4. Özkan B. Nutritional rickets in Turkey. *Eurasian J Med* 2010; 42: 86-91.
5. Cesur Y. Nutrisyonel rikets. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012; 8: 33-41.
6. Pettifor JM. Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries. *Ann Nutr Metab* 2014; 2: 15-22.
7. Cesur Y, Doğan M, Ariyuca S, et al. Evaluation of children with nutritional rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 35-43.
8. Neyzi O, Ertuğrul T. *Pediatri*, 3. Baskı, Nobel kitabevi, 2002; sayfa: 234-37.
9. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394.
10. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA. Yurdakök M. *Rudolph Pediatri*, 22. Baskı, Güneş kitabevi, sayfa: 2100-2101.

11. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
12. Hapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7: 439-43.
13. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
14. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 1995; 126: 736-41.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vitamin D Expert Panel Meeting, Final Report. Atlanta, Georgia, October 11-12, 2000: www.cdc.gov.
16. Bergstrom WH. Hereditary metabolic bone diseases in endocrin and genetic diseases, Gardner LI, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1975: 851.
17. Norman ME. Vitamin D in bone disease, *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 947.