

# Rikets

## Behzat Özkan

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Günümüzde nutrisyonel rikets, sadece yeterli güneş görmeyen ülkelerde (Kanada, Yeni Zelanda, İngiltere vb) değil, aynı zamanda bol güneşli (Etiyopya, Mısır, Avustralya, Amerika, Suudi Arabistan, Türkiye vb) ülkelerde de rapor edilmeye devam etmektedir (1). Bu durum, öteden beri gelişmekte olan ülkelerin sorunu olan nutrisyonel riketsin, gelişmiş ülkeler tarafından da yeniden tüm yönleri ile büyüteç altına alınmasına neden oldu. Buna dayalı olarak, rikets patogenezi, D vitamini eksikliği veya yetersizliği kavramları, risk faktörleri, maternal D vitamini eksikliği, D vitamini suplementasyonu ve tedavi protokolleri ve vitamin D eksikliği veya yetersizliğine bağlı olarak erişkin dönemde ortaya çıkabilen bazı hastalıklar gibi konular uzmanlar tarafından tekrar değerlendirilmeye alındı. Bu amaçla "American Academy of Pediatrics" (AAP), "European Society of Pediatric Endocrinology" (ESPE) ve "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) gibi uzman kuruluşlar tarafından konuya ilişkin ayrıntılı raporlar yayınlandı (1-5).

Her ne kadar farklı rikets tipleri bilinmekte ise de, rikets dendiğinde çoğunlukla vitamin D eksikliğine bağlı rikets akla gelmektedir. Bu nedenle bu yazıda geniş olarak vitamin D eksikliğine bağlı rikets üzerinde durulacaktır. Tablo 1'de rikets tipleri gösterilmiştir (5).

## Tarihçe

Çocuklarda görülen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efesli Soranus (98–138) ve Bergamalı Galen (130–200) dir. O yıllarda kemik hastalıklardan korunmak için güneş altında dinlenme öneriliyordu. Rönesans devrinde rikets özellikle kuzey Avrupa ülkelerinde çok yaygındı. O yıllarda ressamlar tarafından yapılan hemen her resimde, dört köşe kafa, göğüste ve bacakta şekil bozuklukları, sarık karın, el bileklerinde genişleme, raşitik rozariler ve Harrison oluşu gibi başlıca raşitizm bulgularının dikkat çektiği bildirilmiştir (6-8).

XVII. yüzyılda İngiltere'de rikets o kadar yaygındı ki, o yıllarda hastalık evlerinden dışarı çıkarılmayan zengin çocuklarında görülüyordu ve bu hastalığa "İngiliz Hastalığı" deniyordu. Daniel Whistler 1648 yılındaki doktora tezinde riketsin açık bir şekilde tarifini yap-

Tablo 1. Rikets tipleri ve prezentasyon şekilleri (5)			
Tip	Etyoloji	Kalıtım şekli	Klinik prezentasyon
<b>Nutrisyonel rikets veya vitamin D eksikliğine bağlı rikets</b>	<b>Vitamin D eksikliği,</b> Fosfor eksikliği, <b>Kalsiyum eksikliği</b>	-	İskelet sistemine ait bulgular, yürüme, hipokalsemik tetani/konvulziyon, gelişme geriliği, failure to thrive
<b>Vitamin D bağımlı rikets</b>			
Tip I veya psödoitamin D eksikliğine bağlı rikets	Renal 25OHD-1alfa hidroksilaz enzim eksikliği	Otozomal resesif	2 yaşın altında ortaya çıkar. Hipokalsemik tetani, konvulziyon, kemik dokuda ciddi değişiklikler
Tip II veya Hereditör 1-25(OH)2D dirençli rikets	Kalsitriol ve reseptör etkileşiminde bozukluk	Otozomal resesif	1 yaşından önce ortaya çıkar. Ciddi kemik deformiteleri, allopsesi.
<b>Vitamin D dirençli rikets</b>			
Familiyal hipofosfatemik rikets veya X-e bağlı hipofosfatemik rikets	Renal fosfor reabsorbsiyonunda bozukluk, Normal kalsitirol düzeyleri	X-bağılı Dominant	Boy kısalığı, bacaklarda eğilme, dişlerde çürüme
Hiperkalsiüri ile birlikte hipofosfatemik rikets	Renal fosfor reabsorbsiyonunda bozukluk, Yüksek kalsitirol düzeyleri	Otozomal resesif Otozomal dominant	Kemik ağırları, kaslarda zaafiyet
<b>Diğer nedenler</b>			
Renal rikets			
Malabsorpsiyon s.			
Karaciğer hast.			
Premature riketsi	Vitamin D ve/veya Ca	-	Osteopeni, kemik ağırları, fraktürler,
Onkojenik rikets	metabolizmasında bozukluk		kaslarda güçsüzlük
İlaçlar			
Antiasitler, Antikonvulzanlar			
Kortikosteroidler			

miş ise de rikets konusunda geniş kapsamlı bilgi içeren ilk kitap Glisson'un "de Rachitides" adlı kitabıdır. Francis Glisson (1597–1677) 1650 yılında Londra'da Latince olarak basılan bu kitabının başında, o zamana kadar bilinenlerden farklı olarak, riketsin ayrı bir hastalık olduğunu hemen hemen günümüzdeki klinik bulguları ile tarif etmiş ve rikets adının Yunancada bükülme, ekstremitelede eğilme (twisted) anlamına gelen "Rhachitis" den geldiğini belirtmiştir. Bugün İngilizce Rickets denilen hastalığa Almancada rachitis, Fransızcada rachitisme adı verilir (6-8).

Endüstri devrimi sırasında şehirlerde hava kirliliğinin başlaması ile birlikte güneş görmeyen sık yerleştirilmiş evlerde yaşayan fakir aile çocuklarında rikets'in daha sık görüldüğü, buna karşın beslenmesi hiç de iyi olmayan taşrada yaşayan çocuklarda bu hastalığın rastlanmadığı bildirilmiştir. İngiltere'de 1915 yılında ilkököl öğrencilerinde %80, 1928'de anaokullarında %87, 1944'de 3–6 yaşındaki çocuklarda %79 oranında rikets tanısı konuluyordu.

1800'lerin başlarında riketsin sadece diyetdeki alım yetersizliği'ne bağlı olduğu zannediliyordu. 1822 yılında Polonyalı bir doktor olan Snadecki maddi durumu uygun olan anne ve babalara, riketsi olan çocuklarını şehir dışına götürüp orada uzun süre açık havaya bırakmalarını önerdi. Böylece, Snadecki riketsin önlenmesi ve tedavisinde güneş ışığının (UV) etkinliğini ilk kez vurgulamış oldu. 1890'da ise Palm bu gözlemleri destekledi ve riketsin önlenmesinde sistemik güneş banyosu uygulamalarını başlattı. Huldshinsky ise 1919 yılında haftada 3 kez/1 saat olmak koşulu ile bir quartz lamba kullanarak UV ışın uygulanması yaparak, UV ışının rikets tedavisindeki yerini ve önemini kanıta dayalı olarak gösterdi (12,13).

1918'de Mellanby riketsin balık yağı kullanımı ile önenebileceğini gösterdi. Mc Collum ise balık yağında riketsi önleyen ve tedavi eden bu maddenin vitamin D olduğunu kanıtladı. Daha sonra Steenbock ve Black çeşitli bitkilerin (mayanın) UV irradiasyonu yolu ile ergosterolden vitamin D2 ye dönüşümünün sağlanarak böylece besinlerin anti-raşitik özellik kazandığını gösterdi. Daha sonra vitamin D'nin yapısı aydınlatıldı ve mayadan ucuz bir şekilde sentezlenen bitkisel vitamin D, standart 400 IU dozunda (250cc süt) süte güçlendirmek amacıyla ilave edildi.

Süte vitamin D ilavesinin başlatılması ile birlikte endüstri devriminden sonra gittikçe artma gösteren nutrisyonel rikets sıklığında 1920'li yıllardan sonra özellikle ABD'de belirgin oranda bir azalma sağlandı. Daha sonra bu vitamin D nin antiraşitik aktivitesinin deriden sentez edilen vitamin D ye göre daha düşük olduğu gösterildi. Böylece bitkisel kaynaklı vitamin D, vit D2 ve hayvansal kaynaklı olan ise vit.D3 olarak adlandırılmaya başlandı (6-13).

1960-1980'li yıllar arasında ikinci olarak, nutrisyonel rikets tanısı konulan vaka sayısında belirgin olarak artma saptandı. Bu dönemdeki rikets tanısı konulan vakalar daha çok deri rengi koyu olan, dinsel veya kültürel nedenlerle örtülü giyimi tercih eden veya vegeteryan anne bebeklerinden oluşuyordu. Bu çocuklar daha çok 35. paralelin kuzeyinde, hava kirliliğinin belirgin olduğu ülkelerde yaşayan ve sadece anne sütü ile beslenen bebekler idi. Bu dönemdeki nutrisyonel rikets epidemisi ise oral vitamin D3 uygulaması ile kontrol altına alınabildi.

1990'lı yıllardan günümüze kadar gelen sürede ise 3. kez nutrisyonel rikets tansında belirgin bir artma saptandı. Bu dönemde ise ABD'de Afro-Amerikanların ve Hispaniklerin sadece anne sütü ile beslenen bebekleri en başta gelen risk grubunu oluşturuyordu. Ayrıca ev içinde yaşam, maternal vitamin D eksikliği, vitamin D intoksikasyonundan korkma, deri kanseri veya melanoma olma korkusu ile güneş ışığından korunma, vitamin D ile güçlendirilmiş besinlerin alınmaması bu dönemdeki rikets tanısındaki artmadan sorumlu tutulan risk faktörleri arasında sayılmaktadır (13).

## Güneşlenme ve Vitamin D Sentezi

Bir ön hormon olan D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (vitamin D3) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D2 ve D3 ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isimle, D vitamini olarak adlandırılırlar. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitamininin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Özellikle içine katılmadıkça besinlerle alınan vitamin D'nin büyük bir önemi yoktur. Diğer yandan biyoyararlanımı yüksek olsa da anne sütünün vitamin D içeriği (12-60U/L) özellikle maternal depoların yetersiz olması durumunda bebeğin vitamin D ihtiyacını karşılayamamaktadır. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur. 290-310 nm dalga boyundaki ışınların etkisi ile epidermiste 7-dehidrokolesterol'un (pro D3 vitamini) non enzimatik fotolizi sonucu önce previtamin D3 sentezlenir. Pro D3 vitamini, Pre D3 vitaminine dönüştükten sonra derhal pre D3 ve D3 vitamini vücut ısısının termal bir dengeye girerler.

Deride vitamin D3 sentezi için önemli olan faktör güneş ışının deriye ulaştığı "zenith" açısıdır. Bu açıdaki artma UVB fotonlarının daha uzun yol kat etmelerine (daha oblik) neden olmakta, bu da kış aylarında (Kasım-Mart) >35. paralelin üzerinde yerleşen insanlarda neden derideki D vitamini sentezinin hemen hemen durma noktasına geldiğini açıklamaktadır. Örnek, olarak Türkiye ile yaklaşık aynı kuzey enlemde yer alan Boston'da yapılan bir çalışmada provitamin D nin pre vitamin D ye dönüşümü ölçülmüş ve en yüksek sentezin Haziran ve Temmuz aylarında olduğu görülmüştür. Ağustos ayından itibaren sentezin düşmekte olduğu ve Ekimde Provitamin D3'ün ancak %4'ünün previtamin D3'e dönüştüğü saptanmıştır. En önemlisi Kasım ayından Mart ayına kadar deriden hiç previtamin D3 sentezi olmamaktadır. Bu durum özellikle nutrisyonel riketsin neden daha çok kış aylarında görüldüğünü açıklamaktadır. Güneşe bir süre maruz kalıdıktan sonra provitamin D3 uzunca bir süre termal izomerizasyona uğrayarak vitamin D3 sentezlenir. Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitamin D3'ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım fotoliz inaktif yan ürünleri meydana gelir. Sonuç olarak, provitamin D3 hem termal enerjiye hemde UVB ışınlarına hassastır. Bir kere deride previtamin D3 oluştuğu zaman ya vitamin D3'e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır. Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır.

Diğer yandan güneşlenmeye bağlı deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı önemli olduğu kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden D vitamini sentezi için sınır değer olarak cm<sup>2</sup> başına için 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Bu eşik değere 40 derece kuzey enlemde yerleşik ülkelerde kış aylarında ulaşılamamaktadır. Tüm vücudun 1 Minimal Eritemal Doza maruz bırakılması ağızdan alınan 10.000-20.000 IU Vitamin D2 dozuna eş değer oranda serum kolekalsiferol düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bir çalışmada ise vücut yüzeyinin %6'sının

haftada 5 dakika süre ile 2-3 kez minimal eritem dozunda güneşe maruz bırakılması 1000 U vitamin D sentezi sağlayabilmektedir. Specker ve arkadaşları tarafından 6 ayın altındaki 61 bebeğin 11 ng/ml'in üzerinde 25OHD sağlanması için ne kadar süre güneş görmeleri gerektiği, annelerin D vitamini düzeyleri dikkate alınarak araştırılmıştır. Buna göre D vitamini düzeyi 35ng/ml'in altında olan annelerin bebekleri; üzerlerinde yalnızca bez varken 10-30 dakika /hafta, sadece baş açıkken 30dk-2saat/hafta güneşlenmeleri optimal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur. Bu çalışmada annelerin D vitamini düzeyleri normal ise sadece bez varken 10 dakika, sadece baş açıkken 30 dakika süre ile güneşlenmeleri normal vitamin D sentezi için yeterli bulunmuştur (3). Bununla birlikte, Amerikan Pediatri Akademisi cilt kanseri şüphesi ile 6 ayın altındaki bebeklerin doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalarını önermektedir (3).

Deriden vitamin D3 sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D3 sentezlettiren 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınları absorbe eder. Deri pigmenti melanin, pro vitamin D3 le güneş ışığı için yarışmaya girer. Bu nedenle koyu derililerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir. Diğer yandan coğrafi konum (>35. paralel), mevsimler, hava kirliliği, güneşe cam arkasından maruz kalınması, kullanılan koruyucu kremler (>koruma faktörü 8) ve giyinme tipi gibi pek çok diğer faktör güneş ışınlarının deriden vitamin D sentezi üzerine olan etkisini azaltmaktadır (1,14).

Vitamin D nin tüm formları serumda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır ve total vitamin D nin %1-3'ü serbest formdadır. Vitamin D nin hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmesi için önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1, CYP4A, CYP2R1, CYP2 olarak ta bilinir) ile 25OH vitamin D3'e ve sonra böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1-25(OH)2 vitamin D3'e (aktif vitamin D) dönüşür. 25 hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. Dolaşımdaki D vitamini en büyük kısmı 25OH vitamin D3 olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir. Vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir ve yarılama ömrünün 15-20 gün olarak bildirilmektedir.

Aktif vitamin D ye ait reseptörler bir çok dokuda (hipofiz overler, deri, mide, pankreas, timus, meme, böbrek, paratiroid bezleri, periferik lökositler) tanımlanmıştır. Bununla birlikte aktif vitamin D nin esas görevi barsaklardan Ca ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın Ca ve P homesostazisinin sağlamak ve böylece kemik mineral dansitesinin optimal düzeyde idamesine katkıda bulunmaktır. D vitamini etkisinin ortaya çıkması aktif vitamin D-reseptör etkileşimi ve sonrasında bir dizi reaksiyon sonucunda gerçekleşmektedir. Vitamin D reseptörü (VDR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. Aktif vitamin D, hedef hücre membranını kat eder ve hücre içinde ilgi nükleer reseptörle etkileşime girer ve böylece retinoik asit X reseptörü (RXR) ile bağlanır. Sonuçta, nukleusta "1-25(OH)2D-VDR-RXR" birimlerinden oluşan bir kompleks oluşur. Sonra bu kompleks nukleus kromatinine bağlanır. Her reseptörde aktif vitamin D nin bağlandığı bir bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunları kararlı halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır. Böylece, aktif vitamin D nin bağlı olduğu kompleks, DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (responsive element, VDRE), olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1-25(OH)2D3-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda barsaklarda kalsiyum kanallarının ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (kalbindin) ekspresyonu gerçekleşmekte ve böylece kalsiyum emilimi sağlanmaktadır. Diğer yandan aktif vitamin D'nin ince barsaklardan fosfor emilimini artırdığı bilinmektedir (12).

Diyetteki Ca alımı yetersiz olduğunda aktif vitamin D osteoblastlar üzerinde bulunan VDR ile etkileşime girerek Ca homeostazisini idamesini sağlamaktadır. Bunu vitamin D, kemik dokudan bazı peptit yapısındaki molekülleri aktive ederek gerçekleştirmektedir. Bu peptit yapısındaki moleküller osteoblastlar tarafından sentez edilirler ve osteoprotegerin (OPG) veya osteoklastojenezis inhibitor faktör (OIF) ve osteoprotegerin-ligand (OPGL, RANKL) veya osteoklast farklılaşma faktörleridir. Bu peptitler vitamin D' nin yanı sıra, bir çok diğer hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan nükleer faktör kappa B aktivasyon (RANK) reseptörü üzerinden etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkilerler. Böylece kemik yapımı ve yıkımı bir denge halinde hayata boyu devam etmektedir. Sonuç olarak diyetle kalsiyum alımı yetersiz olduğunda D vitamini osteoblastlardan RANKL ekspresyonunu artırarak, peosteoklastlar üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanmakta ve preosteoklastlardan matur osteoklastlar'ın oluşumu gerçekleşmektedir. Böylece, hipokalsemi durumunda vitamin D nin etkisi altında ve matur osteoklastların salgıladığı HCL ve kollajenazlar vasıtası ile kemikten Ca çözülerek dolaşıma katılarak normokalsemi temin ettirmeye çalışılmaktadır. Benzer şekilde Ca eksikliği durumunda artan PTH da aktif vitamin D etkisinde olduğu gibi kemik dokuda RANKL/RANK reseptörü üzerinden Ca homeostazisi üzerinde etkili olmaktadır (12-14).

İşte nutrisyonel rikets; büyüme çağındaki bir çocukta D vitamini ve Ca eksikliğine bağlı olarak epifizyal kıvrığın defektif mineralizasyonu ve farklı derecelerde büyüme plağı deformasyonu ile kendini gösteren, birlikte kemik dokunun diğer bölgelerinin de mineral içeriğinin azaldığı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

## D Vitamini Metabolizmasının Düzenlenmesi

Derideki provitamin D3 ten previtamin D3e dönüşüm tamamen güneş ışınlarının denetimi altındadır.

**25 hidroksilasyon kontrolü:** D vitamini alımı arttıkça karaciğerde 25 hidroksilasyon hızı azalmaktadır. Bununla birlikte, yüksek dozda D vitamini alındığında 25OH vitamin D sentezindeki bu regülasyon D vitamini zehirlenmesini önleyememektedir.

**1 alfa hidroksilasyon kontrolü:** Normal erişkinlerde serum aktif vitamin D düzeyleri son derece dar limitler içerisinde değişim gösterir ve hatta D vitamini zehirlenmesi durumlarında normal veya normalden daha düşük düzeylerde dir. Böbrekte 1-hidroksilasyon aktivitesini kontrol eden faktörler PTH, Ca ve fosfordur. Hipokalsemi, artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu yolu ile aktif vitamin D yapımını artırırken, hiperkalsemi ve vitamin D nin kendisi ise aktif vitamin D üzerine inhibitör etki yapmaktadır.

**24 hidroksilasyon kontrolü:** Serum Ca, P, PTH düzeyleri normal olduğu durumlarda 25OHD ve 1-25(OH)2 D, 24 alfa hidroksilaz enzimi aktivasyonu yolu ile biyolojik olarak inaktif formlara metabolize olmaktadır (24-25 dihidroksi vitamin D ve 1,24,25 trihidroksi vitamin D). Diğer yandan 1-25(OH)2 D sentezi azaldığında 1 hidroksilaz enzim aktivitesi artarken 24 hidroksilaz enzim aktivitesi azalmaktadır (1,14).

## Prevalans

Ülkemizdeki nutrisyonel rikets sıklığı önceki yıllarda yapılan çalışmalarda %1.6-19 arasında bildirilmiştir (15). Özkan ve arkadaşları tarafından Erzurum bölgesinde yapılan bir çalışmada 0-3 yaş grubunda nutrisyonel rikets sıklığı yaklaşık %6 olarak bulunmuştur (16). Son olarak 2004 yılının Haziran ayında Sağlık Bakanlığı'nın başlattığı "1 milyon çocuğa 1 yaşına kadar bedava D vitamini projesi ile" ile bu oranın aşağılara çekilmesi beklenmektedir. Nutrisyonel rikets en sık 4 ay-3 yaşları arasında görülmesine rağmen, maternal D vitamini eksikliği olanlarda daha erken aylarda rastlanabilmektedir.

Diğer yandan son zamanlarda klinik olarak belirgin rikets özellikleri taşımayan ve serum kalsiyum düzeyi normal olup, serum 25OHD düzeyi 16-32 ng/ml arasında seyreden (serum vitamin D düzeyi PTH düzeyinde plato sağlayacak düzeyin altında, fakat rikets için belirtilen eşik değer üzerinde) ve ALP, PTH ve 1-25(OH)2 düzeyleri normalin üzerinde olan bir grup tanımlanmıştır. Vitamin D yetersizliği veya subklinik D vitamini eksikliği olarak tanımlanan bu grup daha çok erişkinlerdeki eşik değerlere göre belirlenmiştir ve toplum sağlığı bakımından vitamin D eksikliğinin buzdüğünün altında kalan kısmı olarak nitlendirilmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda vitamin D yetersizliğinin tip 1 ve 2 diabetes, multipl skleroz, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve 16 farklı kanser ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Subklinik vitamin D eksikliği sıklığı gittikçe artmaktadır. Bu nedenle vitamin D yetersizliği/eksikliği risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve önlemeye yönelik tedbirlerin alınması gerekmektedir (12, 17-19).

## Etyoloji

Günümüzde gelişmiş ülkelerden bildirilen rikets vakalarının çoğu; sosyo-kültürel nedenlerle örtünen, yaşamlarının büyük bölümünü hava kirliliği olan kentlerde ve ev içinde geçiren, kış aylarında yüksek enlemlerde yaşayan (>400 kuzey enlem) ve dolayısı ile güneş ışığından yeterince faydalanamayan ve sonuçta vitamin D depoları yetersiz siyahi veya koyu renkli annelerin sadece anne sütü ile beslenen bebeklerinde rapor edilmektedir (Tablo 2). Fetal ve postnatal dönemde D vitamini kaynağı, plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yolu ile derideki sentezdir. Yaşamın ilk 2 ayında bebeklerin vitamin D düzeyleri annelerinki ile korelasyon göstermekte sonraki aylarda ise güneş ışığı belirleyici olmaktadır. Yukarıda belirtilen nedenlerle annelerde D vitamini depolarının yetersiz olmasının yanı sıra D vitamini desteği yapılmadan sadece anne sütü ile beslenme nutrisyonel rikets için en büyük risk grubunu oluşturmaktadır (3, 12, 19-21). ABD de, siyah kadınların %42.4'ünde beyaz kadınların ise %4.2'sinde vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur (21).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise yıllara ve bölgelere göre farklı sonuçlar bildirilmiştir. Tablo 3 de ülkemizde ve yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda maternal D vitamini durumu gösterilmiştir. Maternal serum D vitamini düzeyi <25-32ng/mL olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (20) Tablo 3 ten anlaşıldığı üzere maternal D vitamini yetersizliği global bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bölgemizde yapılan bir çalışmada vitamin D yetersizliği için sınır değer 20 ng/ml alındığında annelerin % 88'inde vitamin D yetersizliği saptanmıştır (22). Andıran ve arkadaşları(26) yenidoğan döneminde nutrisyonel rikets için en önemli ilk 4 risk faktörünü maternal serum D vitamini düzeyinin 10 mg/dL'nin altında olması, örtülü giyim, eğitimsiz anne olma ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü şeklinde sıralamışlardır. Orhon F. tarafından Erzurum bölgesinde yapılan bir çalışmada22 ise nutrisyonel rikets riskini; annenin tam kapalı olması 17.5 kat, öyküsünde terleme şikayeti nin olması 9.3 kat, yaz mevsiminde başvurmanın 6.4 kat artırdığı saptandı. Yine aynı çalışmada bebeğin annesinin kısmi kapalı olması 4.5 kat, ek hastalığı olması 2.8 kat, öyküsünde havale olması 2.2 kat, kış mevsiminde başvuru ise 2.1 kat nutrisyonel rikets için risk oluştuyordu (22).

**Tablo 2. Nutrisyonel rikets risk faktörleri**

### Vitamin D sentezi ile ilgili bozukluklar

Deride pigmentasyon artışı, atmosferik kirlenme, giyim tarzı, güneş ışığından koruyucu kremlerin kullanılması (>8 koruma faktörü), coğrafik ve mevsimsel faktörler, cilt kanseri korkusu ile güneşten korunma,

### Vitamin D alımı ile ilgili bozukluklar

Maternal D vitamini eksikliği, sadece anne sütü ile beslenme, uygunsuz diyet (makrobitik diyet, vegan diyet)

### Vitamin D metabolizması ile ilgili bozukluklar

Genetik varyasyon, diyetle yetersiz Ca alımı, intestinal Ca absorpsiyon bozukluğu

**Tablo 3. Ülkemizde ve yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda ölçülen ortalama maternal vitamin D düzeyleri**

Çalışmalar	Yıl	Yer	Zaman	n	25(OH)D (ng/mL)
Orhan MF(22)	2006	Erzurum	Tüm yıl	140	14.8
Sachan ark(23).	2005	Hindistan	Tüm yıl	207	14.0
Dawodu ark(24).	2003	BAE	Yaz	90	8.6
Pehlivan ark(25).	2002	Kocaeli	İlkbahar	78	<15
Andıran ark(26).	2002	Ankara	Sonbahar	50	<15
Mukamel ark(27).	2001	İsrail	Yaz sonu	156	13.5(Ortodoks)
			İlkbahar	185	18.6(Diğer)
Alagöl ark(28).	2000	İstanbul	Yaz	48	<15



## Tanı

**Medikal öykü:** Vitamin D yetmezliği bakımından, etyolojik faktörler, maternal risk faktörleri, anne ve bebek beslenmesi, büyüme ve gelişme geriliği, vitamin D metabolizmasını etkileyebilen kronik sistemik hastalıklar, kronik ilaç kullanımı (antikonvulzan, glukokortikoid) anneye ve bebeğe vitamin D desteği yapılıp yapılmadığı sorgulanmalıdır. 2004-2006 yıllarında bölgemizde yapılan bir çalışmada 140 nutrisyonel riketsli vaka beslenme durumları sorgulamasına göre değerlendirildiğinde; vakaların %98.6'sı sadece anne sütü ile besleniyordu. Sadece anne sütü alan bebeklerin %94'ü D vitamini replasmanı almıyordu (22). Ayrıca öyküde bebeklerin gestasyon yaşı ve güneş ışığından faydalanıp faydalanmadığı ve faydalanıyorsa gün içinde hangi saatlerde olduğu, oturulan mekan, coğrafya ve mevsimlerle ilişkileri sorgulanmalıdır. Söz konusu çalışmada rikets tanısı konulan vakalar, sağlık kuruluşuna başvurdukları mevsimler bakımından değerlendirildiğinde; vakaların %41.4'ü ilkbahar mevsiminde başvurmuştu. Bunu kış (%28.6), yaz (%15) ve sonbahar (%15) mevsimleri izliyordu. Yine aynı çalışmada rikets tanısı konulan bebekler güneşlenme süreleri bakımından değerlendirildiğinde; vakaların %53.6'sının annesi bebeğini güneşe çıkardığını ifade ederken, bu vakaların yaklaşık %52'sinde güneşlenme süresi sadece el ve yüz için hafta'da yarım saatten az idi.

Yine öyküde kalıtsal rikets formlarının ayırıcı tanısında, ailede boy kısalığı, alopesi, dişlerde bozukluk, ortopedik anomaliler, akraba evliliği sorgulanmalıdır. Sistemler sorgulanmasında özellikle büyüme, ortopedik problemler ve hipokalsemiye ait belirti ve bulgular (kaslarda kramp, parestezi, tetani ve havale) sorgulanmalıdır. Maternal D vitamini eksikliğine bağlı erken dönem raşitizmli olgularda (0-3 ay) klasik raşitizme ait klinik bulguların silik olabileceği ve bu vakaların daha çok hipokalsemiye ait klinik bulgular veya özellikle konvulziyon ile başvurabilecekleri akılda tutulmalıdır. Orhon F tarafından yapılan çalışmada22; yaşları 0-6 ay arasında değişen 140 infantın başvurudaki yakınmalarının dağılımları incelendiğinde; %42 ile ilk sırada solunum yolları şikayetleri (öksürük, solunum sıkıntısı, hışıltılı solunum), %39 ile ikinci sırada konvulziyon ve üçüncü sırada ise gastrointestinal sistem şikayetleri yer aldı. Bunu huzursuzluk (%8) ve terleme (%6) şikayetleri izliyordu. Bu çalışmadaki vakaların başvurudaki şikayetleri 0-3 ay ve 3-6 ay olmak üzere tasnif edildiğinde 0-3 aylık grupta havale yakınması ile başvuru ilk sırada yer aldı. Tarafamızdan yapılan bir başka çalışmada (16) Erzurum bölgesinde yaşları 0-3 yıl arasında değişen 526 rikets olgusunun başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre incelendiğinde; solunum sistemi yakınmaları (%25.9), gelişme geriliği (%20.5), terleme (%15.5), diş çıkarmada gecikme (%8.4), havale geçirme (%6.8), bacaklarda eğrilik (%5.8), olarak saptanmıştır. Yine adolesan riketsli vakaların da daha çok hipokalsemiye ait klinik bulgular ile bir kliniğe başvurdukları bildirilmektedir (19).

**Fizik Muayene (1,12,16,19,29):** Raşitizm büyüyen organizmanın hastalığı olduğundan hangi yaşta ortaya çıkarsa o yaşlarda hızlı büyüyen kemiklere ait deformiteler ve klinik bulgular daha belirgindir. Bu nedenle malnutrisyon, hipotiroidizm gibi durumlarda büyüme hızı azalmış olacağından klinik bulgular silik olabilir. Riketse ait klinik bulguları kemik dokuya ait olanlar veya olmayanlar olmak üzere sınıflamak mümkündür. Bu nedenle rikets düşünülen olgularda tam bir fiziksel ve dental muayene yapılmalı, tüm iskelet sistemi palpe edilerek hassasiyet ve deformitelerin olup olmadığı kontrol edilmelidir. Buna göre riketsde kemik dokuya ait fizik muayene bulguları arasında kraniyotabes (>2-3 ay), fontanel kapanmasında gecikme, el-bilek kemiklerinde genişleme, raşitik rozary, diş çıkarmada gecikme, dişlerde çürüme, enamel hipoplazi, "O" veya "X" bacak, kifoz ve doğumda problem yaratabilecek pelvik darlıklar, harison oluşu, güvercin göğsü, daha çok yeşil ağaç kırıkları olmak üzere kostal veya alt ekstremite kırıkları, kaput quadratum, frontal bossing, brown tümör, ekstremite ağrıları sayılabilir. Riketste kemik doku dışındaki fizik muayene bulguları arasında ise; hipokalsemik konvulziyon, hipotoni, kabızlık, proksimal miyopati, kalp yetmezliği, anemi, kardiyomiyopati, pansitopeni, büyüme geriliği, ve boy kısalığı sayılabilir. Najada ve arkadaşları(30) yaş ortalamaları 8 ay olan 443 riketsli vakadaki en sık 3 bulguyu raşitik rozary (%93), el bilek mesafesinde genişlik (%55) ve kraniotabes (%42) olarak bildirmişlerdir. Thacher ve arkadaşları (31) 736 (>18ay) riketsli vakadan oluşan bir seride riketsin fizik muayene bulguları arasında el bileklerinde genişleme ve raşitik rozary'lerin en duyarlı fizik muayene bulgu kombinasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Orhon F. tarafından yapılan çalışmada22 0-6 ay yaş grubunda en sık saptanan 4 fizik muayene bulgusunu raşitik rozary (%62.1), kraniotabes (%49), oksipital alopesi (%31.4) ve el bilek mesafesinde genişlik (%27.1) olarak bildirilmiştir. Diğer yandan riketsin en klasik bulgularından olan kraniotabesin ilk 3 ayda fizyolojik olduğu ve ilk 6 ayda yalnızca kraniotabes pozitifliğine göre rikets tanısı konularak D vitamini tedavisi verilmesinin sakıncalı olabileceği unutulmamalıdır. Yine, erken bebeklik döneminde klinik muayene ile her zaman rikets tanısı koymak olası değildir. Nitekim bölgemizde yapılan çalışmada 22 raşitik rozary 140 bebeğin sadece 87'sinde(%62.1) mevcut iken, el bilek mesafesinde genişlik sadece 38 (%27.1) bebekte vardı. Aynı çalışmada fizik muayene bulgularına göre klinisyenin gerçek hastaları yakalama gücü değerlendirildiğinde; biyokimyasal olarak kesin D vitamini eksikliği gösterilmiş hastaların sadece %65.7'sinde fizik muayene bulgularına göre riketsten şüphelenildi. Fizik muayenenin 0-6 aylık grupta kesin rikets tanısı için pozitif prediktif değeri ise %60.9, negatif prediktif değeri %74.6 olarak saptandı. Bu nedenle özellikle erken bebeklik döneminde sadece fizik muayene bulgularına göre rikets tanısı koymak yanıltıcı olabilir (22,29).

**Laboratuvar:** Klinik bulgulara göre rikets düşünülen bir hastada tanı, biyokimyasal ve radyolojik bulgularla doğrulanır.

**Biyokimyasal bulgular:** D vitamini eksikliği olan rikets'te vitamin D nin belirli bir sınır değerinin altında olması esastır. Normal serum 25OH vitamin D düzeyi serum PTH düzeyi ile yakından ilişkili bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanlarda normal serum 25OH vitamin D düzeyi 10-55 ng/ml (25-137 nmol/L) arasında değişmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre serum PTH düzeyinde plato değerler oluşturan 25OHD konsantrasyonu normal vitamin D düzeyi olarak kabul edilmektedir. Buna göre erişkinlerde yapılan çalışmalarda optimal 25OH vitamin D düzeyi yani PTH düzeyinde maksimal düzeyde süpresyon sağlayan 25OHD konsantrasyonu ortalama 30ng/ml (25-32ng/ml) olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, normal aralığın alt sınırı için 8 ng/ml den 20 ng/ml'ye kadar farklı rakamlar bildirilmektedir. Vitamin D eksikliği tanımı için (vitamin yetmezliği değil) alt sınır olarak erişkinlerde 20ng/ml, çocuklarda ise 11 ng/ml ortak görüş olarak kabul görmektedir(12, 20). Vitamin D eksikliğine bağlı rikets'te vitamin D yetersizliği/eksikliği ve klinik ve radyolojik bulguların oluşumuna kadar bireyden bireye değişen belirli bir sürenin geçmesi gerekir. Subklinik rikets'ten-aşikar rikets'e kadar geçen bu sürede hipo-normo-hipokalsemi, PTH yüksekliği, normo/hipofosfatemi, ALP yüksekliği, düşük-normal-yüksek 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeyleri saptanabilir (Evre I-III rikets). Vitamin D eksikliğine bağlı riketsli vakaların %60'ında hipokalsemi mevcut iken ALP tüm olgularda yüksektir. Bununla birlikte, özellikle ALP düzeyleri değerlendirilirken çalışılan laboratuvar'ın referans değerleri

kullanılmalı ve ölçümü etkileyebilecek malnutrisyon gibi hastalıklar dikkate alınmalıdır. Özellikle, evre III nutrisyonel riketsli vakalarda kalsiyum, fosfor düzeyleri düşük, ALP düzeyleri yüksektir. Tablo 4'te Holick M ve ark (12) ve Taylor ve ark (20). tarafından daha çok erişkinlerde kullanılan vitamin D eksikliği ve yetersizliği'ne ait sınır değerler ve rikets ayırıcı tanısına ait laboratuvar değerler gösterilmiştir (12,15,19,20,31).

**Radyolojik bulgular:** Radyolojik bulgular infantlarda en erken distal ulna bölgesinde daha büyük çocuklarda diz bölgesindeki kemiklerin alt ve üst metafizlerinde belirgindir (1). Başlangıçta kalsifiye olmamış kırıkdağın epifiz ve metafiz arasında birikmesine bağlı olarak "radyolüsent" bir hat görülür. Klasik vakalarda metafizde genişleme, metafizyel sınırdaki düzensizlik, fırçalaşma, çanaklaşma ve genel osteopeni durumu tipik radyolojik bulgulardır. Diğer yandan erken bebeklik dönemi ve adolesan döneminde radyolojik bulgular silik olabilmektedir. Son zamanlarda raşitizmin şiddetinin radyolojik olarak değerlendirilmesinde Thacher tarafından geliştirilen bir skorlama sistemi kullanılmaktadır (31). Yapılan bir çalışmada Thacher'ın radyolojik skoru bakılan yaşları 0-6 ay arasında değişen 38 vakanın ortalama skoru  $3.1 \pm 2.1$  (0-8) puan idi (Tablo 5). Bu vakalar yaşları bakımından 3 ay altı ve 3 ay üstü olmak üzere iki grupta incelendiğinde, 3 aydan küçük vakaların Thacher skoru ortalaması  $1.7 \pm 1.3$  (0-4.5) puan, 3 ayın üzerinde olan vakaların ortalaması ise  $4.3 \pm 1.9$  (1-8) puan idi. 3 ayın altında alınan maksimum puan 4.5 iken idi. Vakalar arasında bu skorlamada alınabilecek olan maksimum 10 puanı alabilen vaka saptanmamıştı.

Yine riketsli vakalarda genel bir osteopeni sonucunda kortekste incelmeye bağlı uzun kemiklerde eğilmeler, kırıklar, kosto-kondral bileşkelere genişlemeler (raşitik rozary) radyolojik olarak görüntülenebilir. Tedavi sonrasında ilk 3-4 hafta içerisinde iyileşmekte olan raşitizmin radyolojik belirtisi olarak metafizyel uçlarda provizyonel kalsifikasyon hattı radyolojik olarak saptanabilir.

## Tedavi

Tedavide temel amaç, klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların düzeltilmesi ve vitamin D depolarının yerine konmasıdır. Bu amaca yönelik olarak tedavide aktif olmayan D vitamini (kole-ergokalsiferol) kullanılmaktadır. Genel olarak iki tedavi metodu tercih edilmektedir. **1. Düşük dozda uzun süreli vitamin D tedavisi:** Bu tedavide vitamin D dozu ve süresi konusunda farklı görüşler olmakla birlikte 3-6 ay süre ile 2000-4000 U/gün dozunda vitamin D uygulanır. Bu tedavide kalsiyum ve fosfor 6-10 günde düzelmekte, PTH'nin normalizasyonu ise 1-2 ay içinde olmaktadır. Riketsle hastalığın şiddetine göre serum ALP düzeylerinin normalleşmesi ve riketse ait radyolojik bulguların düzelmesi 3-6 aylık bir süre alabilmektedir (12). **2. Stoss tedavisi:** Bu tedavide 150-600.000 dozundaki D vitamini tek veya bölünmüş dozlarda oral veya parenteral olarak verilir. 600.000 unite vitamin D uygulamasının bazı infantil raşitizmlilerde hiperkalsemiye neden olduğu gösterilmiştir (35). Bir çok çalışmada 150-300.000 ünite D vitamini uygulamasının etkin ve emin bir tedavi metodu olduğu bildirilmektedir. Yine son olarak yapılan bir çalışmada malnutrisyonu olan riketsli vakalarda tek doz 300.000 vitamin D IM etkin bulunmuştur. Bu tedavi ile klinik cevap süratli olup, biyokimyasal düzelmeye birkaç gün, radyolojik düzelmeye 10-15 günde sağlanmaktadır. Farklı görüşler bildirilmekle birlikte her iki tedavi modelinde de hipokalsemiye ait klinik bulgular olmasa da 1-2 hafta süre ile elementer Ca sağlayacak şekilde kalsiyum tedavisi verilmesi bazı yazarlar tarafından önerilmektedir (1,34-39).

## Korunma

D vitamini yetersizliği/eksikliğini önlemenin en fizyolojik yolu toplumun eğitimi yolu ile anne ve bebeklerin yeterli güneş görmeleri ve kalsiyum ve D vitamininden zengin yeterli ve dengeli beslenmelerinin sağlanmasıdır. Tablo 6 ve 7'de vitamin D ve Ca bakımından zengin besinlerin ihtiva ettikleri her servisteki vitamin D ve Ca miktarları verilmiştir. Diğer yandan vitamin D yetmezliğine ait maternal risk faktörlerinin saptanması ve bu faktörlere yönelik tedbirlerin alınması erken dönem riketsli vakaların önlenmesi bakımından çok önemlidir.

1940'lı yıllarda ABD'de rikets'in önlenmesinde 100 IU/gün vitamin D uygulanması öneriliyordu (12). 1963 yılında "AAP" rikets profleksisinde hayatın 2. ayından itibaren 400IU/gün vitamin D uygulamasını başlattı. 2003 yılında yayınlanan "AAP" raporuna göre;

	25OHD (ng/ml)	1-25OHD	Ca	HPO4	ALP	PTH	Klinik
Vitamin D Eksikliği	<11-15	↑	↓, →	↓	↑	↑	Rikets, Osteomalasi
Vitamin D yetersizliği	<16-32	↑, →	→	→	↑, →	→↑	Düşük KMD***
Normal vitamin D	>32	→	→	→	→	→	→
XLHR*	→	↓	→	↓↓	→	→	Rikets
ODHR**	→	↓	→	↓↓	→	→	Rikets

XLHR\* X'e bağlı hipofosfatemik rikets,  
ODHR\*\* Otozomal dominant hipofosfatemik rikets,  
KMD\*\*\* Kemik mineral dansitesi, Normal: →, Yüksek: ↑, Düşük: ↓

	<3 ay (n=17) Ort±SD (Min-Max)	>3 ay (n=21) Ort±SD (Min-Max)	Toplam (n=38) Ort±SD (Min-Max)	p
Thacher skoru	$1.7 \pm 1.3$ (0-4,5)	$4.3 \pm 1,9$ (1-8)	$3.1 \pm 2.1$ (0-8)	0.000

Besin	Bir servisteki miktar (IU)
Balık karaciğeri yağı (10 gr veya 1 bir yemek kaşığı)	1360
1 adet pişmiş somon (105 gr)	360
Tuna balığı (90 gr)	345
Sardunya balığı (52.5 gr)	250
1 tam yumurta	20
Pişmiş dana karaciğeri (105 gr)	15
İsviçre peyniri ( 30 gr)	12

Besin (her serviste)	Bir servisteki miktar (mg)
Anne sütü (480ml)	125
Formula(inek sütü bazlı) (480 ml)	265
Süt ürünleri	
Cheddar peyniri (30 gr)	200
İnek sütü ( 1 fincan, 230 ml)	250
Dondurma (1 fincan, 230 ml)	150
Yogurt (120 ml)	150
Pizza (1 dilim)	145
1 fincan pişmiş ispanak (150 mg)	150

- Tüm anne sütü ile beslenen bebeklere,
- 500 cc/günden az vitamin D destekli formula ile beslenen bebeklere,
- 500 cc/günden az vitamin D destekli sütle beslenen çocuk ve adolesanlara,
- Düzenli güneşlenmeyen çocuk ve adolesanlara
- Multivitamin preparatlarından 200 IU kadar vitamin D desteği alamayan tüm çocuklara günde 200 IU vitamin D desteği sağlanması önerilmektedir. Vitamin D desteğine doğumdan itibaren başlanmalı ve besinlerle yeterli vitamin D sağlanıncaya kadar devam ettirilmelidir (3, 5, 40). Bununla birlikte, bu dozun aşırı rikets oluşumunu önlese de vitamin D yetersizliğini önleyemeyeceğini savunanlar da mevcuttur (12). Bu nedenle vitamin D eksikliğinin profilaksisinde ülkelerin risk durumuna göre farklı vitamin D uygulamaları yapılabilmektedir. Buna göre, Kanada'da kış aylarında 800 U/gün, yaz aylarında 400 U/gün dozunda vitamin D uygulaması yapılırken, Bulgaristan'da tüm yıl 800 U/gün, Romanya'da ise tüm yıl 400 U/gün dozunda vitamin D profilaktik uygulaması yapılmaktadır (3). Ülkemizde ise beslenme tarzı ne olursa olsun tüm bebeklere yenidoğan döneminden itibaren en az 1 yaşına kadar 400 U/gün D vitamini uygulaması yapılmaktadır (4).

Günümüzde vitamin D profilaksisinden anlaşılan sadece riketsi (vitamin D eksikliği) önlemek değil, optimal serum 25 OH vitamin düzeyini sağlayarak vitamin D yetersizliğini de önlemektir. Böylece, pik kemik kütlelerine ulaşmanın temel taşlarından birisinin sağlanmasının yanında, diyabet, kanser gibi hastalıkların oluşmasında hazırlayıcı rolü olan vitamin D yetersizliği gibi en azından bir faktörün etkisi ortadan kaldırılmış olacaktır. Buna göre serum 25OH vitamin D düzeyini optimal düzeyde (30-50ng/ml) tutabilen profilaktik vitamin D dozunun 400-1000 U/gün arasında olması gerektiği bildirilmektedir (12). Diğer yandan, erken dönem raşitizmin önlenmesi için çeşitli nedenlerle güneş ışığından faydalanamayan D vitamini yetersizliği bakımından riskli yaşam tarzı olan annelere gebeliklerinin son 3 ayında en az 1000 U/gün D vitamini verilmesi önerilmektedir. Erişkin ve çocukluk yaş grubu dahil olmak üzere, günde 2000 U ye kadar olan vitamin D uygulamasının vitamin D intoksikasyonuna yol açmadığı bir çok raporda bildirilmiştir (33).

Sonuç olarak bugün için büyümekte olan bir çocuğun ne kadar vitamin D ye ihtiyacı olduğunu tam olarak bilemiyoruz. Ancak, günümüzde daha iyi bildiğimiz konu, çocukların bugün önerilenden daha fazla vitamin D'ye ihtiyacı olduğudur (20). Annelere düşen ise kalsiyumdan zengin besinler ve güneş ışığından mümkün olduğunca faydalanılarak gerekli olan vitamin D ve kalsiyum ihtiyacının doğal yollardan maksimal düzeyde kendilerine ve bebeklerine sağlamalarıdır.

## Kaynaklar

1. Wharton B, Bishop N, Rickets. Lancet. 2003 Oct 25; 362 (9393):1389-400.
2. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Horm Res. 2002; 58(1): 39-51
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11-12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov
4. http://www.ttb.org.tr/STED/sted0505/saglik\_bakanligi.pdf (13 Eylül 2005)
5. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: Not a disease of the past. American Family Academy of Family Physican. 2006;74:619-626.
6. Yurdakök M. Doğa ve İnsan Tarihinde Vitamin D. Katkı Pediatri Dergisi. 1990, 11: 4, 345-50.
7. Yurdakök M. Pediatrik Paleopatoloji Kemikler Mumyalar ve Çocuklar. Ankara Öztürk Matbaası, 1986.
8. Yurdakök M. Güneş Işığı Vitamini. Katkı Pediatri Dergisi, 1981, 2: 2, 13-9.
9. Thacher TD, Fischer PR, Petifor JM, Lawson JO et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. N Engl J Med 1999; 341:563-8.

10. Hayward I, Stein MT, Gibson MI. Nutritional rickets in San Diego. *Am J Dis Child* 1987 Oct; 141 (10): 1060-2.
11. Cosgrove L, Dietrich A. Nutritional rickets in breast-fed infants. *J Fam Pract*. 1985 Sep; 21(3): 205-9.
12. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(8):2062-72.
13. Chesney WR, Rickets: An old form for a new century. *Pediatrics International*. 2003; 45; 509-11.
14. Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: kalsiyumu regule eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma Hastalıkları (Kemik ve Mineral Metabolizma Hastalıkları) Editör: Ergin Sencer. Nobel Kitabevleri*.2000.;1-38.
15. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2003; 46:224-41.
16. Özkan, B, Büyükcavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 389-96.
17. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*. 2005;135: 2739S-48S.
18. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multipl sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92: 62-4.
19. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Donaray H et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2005 135(2): 279-82.
20. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D: Benefits for bone, and beyond. *Contemporary Pediatrics*. 2006 (Nov. 1) 1-8.
21. Nesby-O 'Dell Shanna Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C et al. Hypovitaminosis D prevalence and vitamin D, determinants among African-American and white women of reproductive age: third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*: 2002;76: 187-92.
22. Orhon F. Erken bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin özellikleri. *Uzmanlık tezi. Erzurum*.2006.
23. Sachan A, Gupta R, Das V et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005 May; 81(5): 1060-4.
24. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr*. 2003 Feb; 142(2): 169-73.
25. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoglu K, Turker G, Gökalg AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 237-41.
26. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and their Mothers. *Nutrition* 2002 Jan;18(1): 47-50.
27. Mukamel MN, Weisman Y, Somech R et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in Orthodox and non-Orthodox Jewish mothers in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2001 Jun; 3(6): 419-21.
28. 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 Mar; 23(3): 173-7.
29. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C and Allgrove J. Presentation of Vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 781-4.
30. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The Frequency of Nutritional Rickets among Hospitalized infants and its Relation to Respiratory Diseases. *J Trop Pediatr*. 2002 Dec; 50(6): 364-8.
31. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr* 2002 Sep; 22(3): 229-37.
32. 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 Pediatr* 2000 Jun; 46(3): 132-9.
33. Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(suppl): 1735S-9S.
34. Shah RB, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr*. 1994 Sep; 125(3): 487-90.
35. Özkan B, Büyükcavcı M, Energin M, Dirican ME et al. Nutrisyonel riketsde farklı tedavi şekillerinin (300.000 U oral, 300.000 U IM, 600.000 U oral vitamin D) karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2000;43;30-5.
36. Cesur Y, Çaksen H, Gündem A, Kırımı E, Odabaş D, Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in Nutritional vitamin D deficiency rickets. *JPEM*;2003;16,1105-9.
37. Kutluk G, Cetinkaya F, Basak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr*. 2002 Dec; 48(6): 351-3.
38. Fidanoğlu O. Malnutrisyonlu 3-36 aylık çocuklarda nutrisyonel rikets tedavisinin değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi. Erzurum*.2006.
39. Bereket A. Rickets in developing countries. In: *Endocr. Development. Hocberg Z. (ed) Vitamin D and Rickets*.2003(6)20-32.
40. Gartner LM, Greer FR, for the section on breast feeding and committee on nutrition. American Academy of Pediatrics. *Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. Pediatrics*. 2003; 111(4pt1):908-10.