

Vitamin D İntoksikasyonu: İki Olgu Sunumu

Yelda Türkmenoğlu, Sevilay Kök, Gülcihan Gülcan, Sibel Kalçın, Hale Kahyaoğlu, Servet Erdal Adal
S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

D vitamini vücuttaki kalsiyum dengesinin düzenlenmesi ve normal kemik yapısının oluşumu için gereklidir. Aileler veya hekimler tarafından dış çıkarma veya kemik gelişiminin geri kalması nedeniyle sıklıkla yüksek dozda kullanılmaktadır. Dışarıdan alınan D vitamininin fazlalığında ise hiperkalsemiye bağlı gelişen kardiyak aritmiler ve nefrokalsinosis gibi komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Burada aileleri ve hekimler tarafından yüksek dozda D vitamini verilen, serum kalsiyum ve D vitamini seviyeleri yüksek bulunan, biri 23 ve diğeri 14 aylık iki kız olgu sunulmaktadır. İki olgu farklı ilaç protokolleri ile tedavi edildi ve her iki olguda da komplikasyon gelişmedi. Sonuç olarak, hekimler uygunsuz yüksek dozda D vitamini kullanımının D vitamini intoksikasyonuna yol açabileceği tehlikesinin farkında olmalı ve raşitizm varlığı laboratuvar yöntemleriyle kanıtlanmadan uygunsuz dozda D vitamini uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Vitamin D intoksikasyon, hiperkalsemi, çocuk

SUMMARY

Vitamin D Intoxication: Two Cases Report

Vitamin D is necessary for the regulation of body calcium balance and normal bone development. Overdose is usually given by parents or physicians for the delay in bone and teeth growth. In the excess of vitamin D, complications, such as cardiac arrhythmia and nephrocalcinosis due to hypercalcemia, cause serious morbidity and mortality. In this article, 23 and 14 months old two girls, with high serum calcium and vitamin D levels who were given high dose of vitamin D by physicians and their families are reported. These cases were treated with different protocols without any complication. As a result, physicians should be aware of the danger of that inappropriate use of vitamin D may cause intoxication unless rachitis is proven by laboratory tests, high dose vitamin D should be used.

Key words: Vitamin D intoxication, hypercalcemia, child

GİRİŞ

Güneş ışığının ultraviyole etkisiyle vücutta D vitamini üretilmekle beraber, ayrıca yiyecek ve ilaçlarla D vitamini gereksinimini sağlamak da olasıdır. D vitamini intoksikasyonu genel olarak sağlık personelinin veya ailelerin rikets tanısı olmadan dış çıkarmada kolaylık veya yürüme bozukluğu gibi nedenlerle bebeklere uygunsuz ve yüksek dozda D vitamini vermesi ile oluşmaktadır⁽¹⁾. Yarı ömrü 2-3 hafta olan 25(OH)D, D vitamininin dolaşımında olan inaktif formudur. D vitamininin endojen yapımını ve dışarıdan alımını gösterdiğinden D vitamini düzeyinin normal, eksik veya fazlalığında serum 25(OH) D vitamini düzeyine bakılmalıdır^(2,3). Genel olarak serum 25(OH) D vitamininin 15 ng/ml altında olması eksiklik, 20 ng/ml altında olması yetersizlik olarak kabul edilmektedir⁽³⁾. Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) serum 25(OH) D vitamini düzeyinin 100 ng/ml (250 nmol/L) üzerinde olduğunda D hipervitaminoz, 150 ng/ml (375

nmol/L) üzerinde ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul etmiştir^(3,4). D vitamini intoksikasyonlarında temel bulgular hiperkalsemiye bağlıdır. Bu durum temel olarak kalsiyumun gastrointestinal sistemden fazla emiliminden kaynaklanmaktadır^(1,2). Vitamin D toksisitesindeki semptomlar kalsiyum fosfat kristallerinin yumuşak dokularda depolanmasına bağlıdır⁽³⁾. Ciddi hiperkalseminin santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, böbrekler ve bağırsaklar üzerine etkisi nedeniyle acilen tedavi edilmesi gereklidir^(3,5).

Çalışmada, sütçocukluğu döneminde aileleri ve sağlık personeli tarafından aşırı dozda D vitamini verilen iki olgu sunulmaktadır, D vitamininin yaygın ve yanlış kullanımına dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1: Yirmi üç aylık kız hasta çok su içme, iştahsızlık, kabızlık ve halsizlik yakınması ile acil polik-

Alındığı Tarih: 09.10.2013

Kabul Tarihi: 20.05.2014

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yelda Türkmenoğlu, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul
e-posta: yldtrkmgngl@hotmail.com

liniğimize başvurdu. Öyküsünde ailesinin son beş aydır birkaç ampul (her biri 300.000 IU) olan D vitamini verdiği öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde; vücut ağırlığı: 13.1 kg (75-90p), boy: 90 cm (90-97p), kalp tepe atımı: 112/dk., ritmik, tansiyon arteriyel: 100/60 mmHg, ağız ve mukozalar kuru, cilt turgor ve tonüsü azalmış idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın laboratuvar bulgularında üre: 31 mg/dl, kreatinin: 0.44 mg/dl, sodyum: 140 mmol/L, potasyum: 3.4 mmol/L, Kalsiyum (Ca):15,5 mg /dl (N:8,8-10,6), fosfor: 2.7 mg /dl, magnezyum: 1.4 mg/dl, alkalen fosfataz 81 U/L bulundu. Parathormon: <6 pg /ml (12-88 pg/ml), 25 (OH) D vitamini: 694 ng/ml ve spot idrarda kalsiyum/ kreatinin oranı: 1,15 (<0,6) tespit edildi. Hastanın çekilen elektrokardiyogramında QTc aralığı yaşına göre alt sınırdı idi. Renal ultrasonografisinde (USG) her iki böbrekte artmış ekojenite izlendi.

Hiperkalsemiye yönelik tedavi olarak hastanın kalsiyum alımı kesilerek kalsiyumdan fakir formula başlandı. Hastaya serum fizyolojik, furosemid 2 mg/kg ve prednizolon 2 mg/kg tedavisi uygulandı. Tedavinin yedinci gününde hâlâ serum Ca:13,4 mg/dl olması üzerine pamidronat tedavisi başlandı ve normokalsemi sağlandı. Yinelenen renal USG'de nefrokalsinozis saptanmadı. Takibinde ılımlı hiperkalsemi gözlenen hasta diyete yanıt verdi ve saptanan hastanın serum 25 (OH) D vitamini değeri üç ay sonra normale döndü.

Olgu 2: On dört aylık kız hasta iştahsızlık ve üst solunum yolu infeksiyonu yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde ailesinin yaklaşık bir ay kadar önce bacaklarında eğrilik olduğu için bir dış merkeze başvurduğu ve hastaya oral D vitamini gereksinimi dışında yirmi gün içinde üç ampul D vitamini verildiği öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın yapılan fizik muayenesinde vücut ağırlığı: 9,5 kg (25-50 p), boy: 77 cm (50-75 p), kalp tepe atımı: 96 /dk. ve ritmik, solunum sesleri kaba-laşmış olan hastanın bacaklarında hafif genu valgum görüntüsü dışında diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvarında ; üre: 20 mg/dl, kreatinin: 0.20 mg/dl, sodyum: 136 mmol/L, potasyum: 4.4 mmol/L, kalsiyum: 11,2 mg/dl (N 8,8-10,6), fosfor: 5.9 mg/dl, magnezyum: 1.8 mg/dl ve alkalen fosfataz: 161 U/L idi. Parathormon: 7.4 pg/ml (12-88 pg /ml), 25 (OH) D vitamini: 332 ng/ml ve spot idrarda kalsiyum/kre-

atinin oranı: 0,9 tespit edildi. Hastanın çekilen elektrokardiyogramında QTc aralığı yaşına göre normal bulundu. Renal ultrasonografisinde her iki böbrekte patolojik bulgu izlenmedi.

Hastaya serum fizyolojik ve furosemid verildi ve serum kalsiyum seviyesi normale getirildi. Hasta taburcu olduktan sonra takiplerine gelmedi.

TARTIŞMA

D vitaminin farmakolojik dozlarda fizyolojik etkisi gastrointestinal sistemden kalsiyum absorpsiyonunu ve kemik rezorpsiyonunu arttırmasıdır ^(1,2). Yüksek 25(OH) D seviyeleri muhtemelen barsak ve kemiklerdeki 1,25 (OH) D vitamini reseptörlerini uyararak bu etkiyi sağlarlar ⁽²⁾. Çocuklarda genellikle günlük önerilen doz 400 IU'dur. Amerikan Institute of Medicine D vitaminini güvenli en yüksek doz olarak bir yaş altında 1000 IU/gün, 1-3 yaş arasında 2500 IU/gün, 3-8 yaş arası 3000 IU/gün, adolesanlarda ve hamilelerde ise 4000 IU/gün olarak önermektedir ⁽⁶⁾. D vitamininin uzun süre günlük dozun üzerinde alınması ile intoksikasyon geliştiği görülmüştür. Bu durum bazı kişilerde D vitaminine duyarlılık olduğunu akla getirmektedir ⁽⁷⁾.

Hiperkalsemiye yol açan nedenler arasında hiperparatroidizm, Williams sendromu, familial benign hiperkalsemi, malignensiler ve subkutan yağ nekrozu ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken durumlardır ⁽¹⁾. Olgularımızın karakteristik yüz ve cilt bulguları bulunmamakta idi, aile öyküsünün yanı sıra düşük parathormon seviyeleri ve hiperkalsiüri bu tanımlardan uzaklaştırdı. D vitamini intoksikasyonunun karakteristik laboratuvar bulguları ise hiperkalsemiye bağlı hiperkalsiüri, düşük veya normal fosfor, düşük veya normal alkalen fosfataz düzeyleri, düşük parathormon ve yüksek 25 (OH) D seviyeleridir ⁽³⁾. Bizim hastalarımızda da laboratuvar değerleri bunlarla uyumludur.

Vitamin D intoksikasyonunun bulguları hiperkalsemiye bağlı gelişir. Hafif hiperkalsemide serum kalsiyum düzeyi 12 mg/dl altında, orta hiperkalsemide Ca:12-14 mg/dl arasında, ağır hiperkalsemide ise Ca: 14 mg/dl'nin üzerindedir ⁽³⁾. Hafif ve orta hiperkalsemide hastalar asemptomatik olabilirken ağır hiperkalseminin ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Genellikle bulantı, kusma, karın ağrıları, kabızlık, çok su içme,

ateş, iştahsızlık, büyüme geriliği gözlenebilir. Ayrıca peptik ülser ve pankreatit gastrointestinal sistemdeki etkileri arasındadır. Kardiyovasküler sistemde hipertansiyon, QT aralığında kısalma ve aritmilere neden olurken, santral sinir sisteminde hipotoni, letarji, psikoz, komaya kadar giden durumlara yol açabilir. Gözde band keratopati ve ciltte metastatik kalsifikasyonlar bildirilmiştir. Hiperkalsemi böbrek tubulus fonksiyonlarını bozarak poliüri, dehidratasyon ve hipernatremiye ve hiperkalsüriye neden olur. Hiperkalsüri ve uzun süreli olgularda medüller ekojenitede artış, hatta nefrokalsinozis görülmektedir. Renal fonksiyonların bozulması ile renal hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gelişir ^(2,3). Ağır hiperkalsemili ilk olgumuzda iştahsızlık, kabızlık, çok su içme gibi yakınmalar varken diğerinde iştahsızlık dışında semptom bulunmamıştır. İlk olguda USG'da medüller ekojenitede artış başlangıçta görülmüş, ancak tedavi sonrası normal bulunmuştur.

D vitamini intoksikasyonunun tedavisinde esas prensip hiperkalseminin düzeltilmesidir ^(3,8). İlk olarak D vitamininin kesilmesi ve kalsiyumdan kısıtlı diyet verilmesi esastır. Hastanın fizyolojik salınla rehidrasyonu glomerüler filtrasyonu sağlar ve sodyum kalsiyumun tubuler geri emilimini engelleyerek etki gösterir. Loop diüretikleri, özellikle furosemid kalsiyum atılımını artırır. Hafif hiperkalsemi değerleri gösteren olgularda bu tedaviye genellikle yanıt alınmaktadır ^(3,8). Bizim ikinci olgumuzda da bu tedaviyle normokalsemi sağlanmıştır.

Kortikosteroidler barsaklardan kalsiyum geri emilimini azaltarak ve kalsitriolu suprese ederek etki gösterirler. Steroidlerin D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemide geçmişte etkili olduğu düşünülmekte idi, bugün bu görüşten uzaklaşmıştır. Kemikten kalsiyum rezorbsiyonunu azaltan ajanlar arasında kalsitonin ve bifosfanatlar sayılabilir ^(9,10). Kalsitonin serum kalsiyum düzeyini en hızlı düşüren ilaçtır, ancak verildikten iki saat sonra taşiflaksi gelişebilir. Etkisini yalnızca birkaç gün gösterebilir. Bu nedenle yaşamı tehdit eden durumlarda tercih edilir. Bifosfanatlar kemik dokusunda hücre yüzey membranına bağlanırlar ve osteoklastların indüklediği kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler. Son yıllarda D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemide başarılı olarak kullanılmışlardır ^(3,9,10). Bizde de ilk hastamızda diğer tedavilerle normokalsemi sağlanamadığı için

pamidronat kullanılmış ve istenen kalsiyum düzeyine ulaşılmıştır. Ağır hiperkalsemide diğer tedavilere yanıt alınmadığı takdirde diyaliz önerilmektedir ⁽¹¹⁾.

D vitamini yağda eriyen bir vitamindir, yarı ömrü 30-60 gün arasında değişmektedir, bu nedenle hiperkalsemi yinelemeye eğilimlidir ⁽¹⁰⁾. İlk olgumuzun 25(OH) D vitamin düzeyi üç ay sonra normale gelbilmiştir, bu arada zaman zaman ılımlı hiperkalsemi atakları diyet ile düzeltilebilmiştir. İkinci hastamız ise takiplerine gelmemiştir.

Sonuç olarak, D vitamini intoksikasyonundan korunabilmek için raşitizm varlığı laboratuvar yöntemleriyle kanıtlanmadan yüksek dozda D vitamini tedavisinden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Greenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007, 253-262.
2. Soylu P, Kardaş F, Kendirci M. Çocuklarda D vitamini intoksikasyonu. Turk Klin J Pediatr 2012;8(2):148-151.
3. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. Turkish J Pediatr 2012;54(2):93-98.
4. Misra M, Pacaud D, Petriky A, Collet-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008;122(2):398-417.
5. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008;88(2):582-586.
6. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:53-58.
7. Vanstone MB, Oberfield SE, Shader L, Ardeshirpour L, Carpenter TO. Hypercalcemia in children receiving pharmacologic doses of vitamin D. Pediatrics 2012;129(4):1060-1063.
8. Kibar AE, Arhan E, Özyayın E, Kılıç G, Çakır B, Çetinkaya E, Köse G. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi. Yeni Tıp Derg 2007;24:120-122.
9. Gurkan F, Davutoğlu M, Bosnak M, et al. Pamidronate treatment in acute vitamin D intoxication. J Endocrinol Invest 2004;27(7):680-682.
10. Ezgu FS, Buyan N, Gunduz M, Tümer L, Okur I, Hasanoglu A. Vitamin D intoxication and hypercalcemia in an infant treated with pamidronat infusions. Eur J Pediatr 2004;163(3):163-165.
11. Cambellan-Tison C, Horen B, Plat-Wilson G, Moulin P, Claudet I. Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication. Arch Pediatr 2007;14(11):1328-1332.