

Adölesan bir olguda yüksek dozda uzun süreli D vitamini kullanımına bağlı asemptomatik kronik intoksikasyon

Asymptomatic chronic intoxication due to long term high dose usage of vitamin D in case of an adolescent

Salih Uytun¹, Ufuk Ertural¹, Veysel Nijat Baş², Yasemin Altuner Torun³

Özet

D vitamini intoksikasyonu vakaların çoğu reçete edilen D vitamini preparatlarının hatalı veya gelişmiş güzel kullanımına bağlı görülür. Genellikle daha küçük yaş grubunda fontanel kapanması, diş çıkmasının sağlanması ve bacak eğriliğinin düzeltilmesi amacı ile hekimler tarafından verilen yüksek doz D vitaminiye bağlı geliştiği görülmekle birlikte, burada boy uzatma amacı ile verilmiş olması her yaş grubunda D vitamini yanlış kullanımının ortaya konulması açısından değerlidir. Gelişiminin geri olması nedeni ile polikliniğimize başvuran kız hasta 1 yıl boyunca toplam 14.400.000 ünite D3 vitamini aldığı öğrenildi. Fizik muayenesi normal olarak değerlendirildi. Kan kalsiyumu: 9,9 mg/dL, 25 hidroksi vitamin-D: 318 ngr/mL (10-60 ngr/mL), spot idrarda Ca/kreatinin: 1,15 (N:<0,2) saptandı. Renal ultrasonografi de (USG) bilateral renal kalikslerde taş izlendi. Hastanın mevcut bulguları kronik D vitamini intoksikasyonuna bağlı olguların asemptomatik olabileceğinin gösterilmesi açısından da önemlidir.

Anahtar sözcükler: Adolesan, vitamin D, intoksikasyon.

Summary

Most cases of vitamin D intoxication is due to incorrect use of prescribed vitamin D preparations or usage without prescription. Generally, at the younger age group, fontanelle closure, ensuring the teeth development and deformities related to leg curvature are the main reasons for intoxication due to high doses of vitamin D prescription. In our case high dose vitamin D was given due to shortage of length, pointing out all age groups are at risk for the misuse of vitamin D. A female patient was admitted to our clinic for the development delay. She claimed that she had used a cumulative 14.4 million units of vitamin D3 for 1 year. Physical examination was normal. Blood calcium: 9.9 mg / dL, and 25-hydroxy vitamin D: 318 ngr / mL (10 to 60 ngr / mL), spot urine Ca / creatinine ratio was 1.15 (N: <0.2). Bilateral renal calices stones were found on renal ultrasonography (USG). The patient's current findings show that patients with chronic vitamin D intoxication might also be asymptomatic.

Keywords: Adolescent, vitamin D, intoxication.

Yüksek doz D vitamini raşitizm tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.^[1] Bununla birlikte D vitamini intoksikasyonu genellikle iyatrojenik olup uygunsuz dozda D vitamini alınmasına bağlıdır. Sağlık personelinin raşitizm olmadan yüksek doz D vitamini önermesi veya ailelerin 'erken diş çıkması', 'erken yürüme' gibi istekler ve 'kulaktan dolma' bilgilerle bebeklerine uygunsuz dozda D vitamini vermesi sonucunda gelişmektedir.^[2,3]

Genel olarak serum 25 (OH) D düzeyinin 100 ng/mL'nin üzerinde olması D vitamini hipervitaminozu olarak kabul edilmektedir.^[4] Aşırı doz D vitamini barsaklardan kalsiyum emilimini artırarak hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, ürolitiazis, böbrek yetmezliği ve yumuşak dokuda

kalsifikasyonlara yol açmaktadır.^[1] Bu yazıda kliniğimize boy kısalığı nedeni ile başvuran, öyküsünde kronik yüksek doz D vitamini aldığı öğrenilen hasta üzerinden uzun süre ve yüksek doz D vitamini kullanımının olası etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla sunulmaya değer bulunmuştur.

Olgu

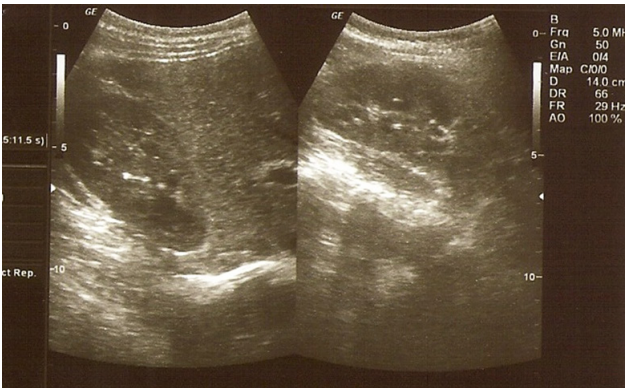
14 yaş 8 aylık kız hasta gelişiminin geri olması nedeni ile başvurdu. Öyküsünde süt çocukluğunda başlayan iştahsızlık problemi nedeni ile ara ara doktora başvurduğu ve en son bir yıl önce başka bir sağlık kuruluşuna gelişme geriliği ile başvurduğu, yapılan tetkiklerde herhangi patolojiye rastlanmadığı ve ilaçsız izlem önerildiği öğrenildi.

1) Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Dr., Kayseri
2) Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Uzm. Dr., Kayseri
3) Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji, Doç. Dr., Kayseri

Son kontrol sonrası başvurduğu aile hekimi tarafından devit-3 (1 ml- 1 ampul) (300 000 IU parenteral d-3 vitamini) verilen hastanın öyküsü derinleştirildiğinde bir yıl boyunca yedi gün ara ile d-3 ampul kullandığı ve toplam dozun 14.400.000 IU olduğu belirlendi. Hastanın öncesinde d vitamini düzeyi bakılmadığı öğrenildi.

Prenatal, natal ve postnatal öyküde özellik yoktu. Fizik muayenede genel durumu iyi, vücut ağırlığı 36,8 kg (-3,7 Standart Deviasyon Skoru), boy 143,8 cm (-3 Standart Deviasyon Skoru), kalp tepe atımı 80/dk, ateş 36,6 °C, kan basıncı 95/65 mmHg ve solunum sayısı 20/dk idi. Puberte değerlendirmesi Tanner evre 4 ile uyumluydu. Sistemik muayenesinde patoloji görülmedi. Laboratuvar sonuçları; beyaz küre sayısı 7.500/mm³, hemoglobin 13,3 gr/dL, BUN 8 mg/dL, kreatinin 0,7 mg/dL, AST 32 U/L, ALT 36, Total Bilirubin 0,8 mg/dL, Direk Bilirubin 0,2 mg/dL, GGT 20U/L, Total Protein 5,9 g/dL, Albumin 4,1 g/dL olarak bulundu; idrar tetkiki normal olarak değerlendirildi. Kan kalsiyumu 9,9 mg/dL, iyonize kalsiyum 1,18 mmol/L, fosfor 4,5 mg/dL, ALP 331 U/L (40-300 U/L), PTH 35,7 pg/ml (12-88 pg/ml), 25 hidroksi vitamin-D 318 ng/mL(10-60 ng/mL) saptandı. Spot idrarda Ca/kreatinin 1,15 (N<0,2mg/mg) olup yaş ve cinsiyet normallerine göre yüksekti.^[5] Renal ultrasonografide (USG) bilateralrenal-kaliklerde 2-2,5-3 mm çaplı 4-5 adet taş izlendi (**Resim-1**). Elektrokardiyografi sinus ritminde, normokardik ve QTc 0.40 msn idi. Ekokardiyografisi ile kronik intoksikasyona ikincil gelişme olasılığı olan bazal gangliyon kalsifikasyonu açısından yapılan kraniyal magnetik rezonans incelemesi ve olası band keratopati ve katarakt açısından yapılan göz incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Hasta mevcut bulgular ile kronik D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilerek kullandığı D-vit3



Resim 1. Resim-1: Bilateral nefrokalsinozis

ampul kesildi. Nefrolitiazis için çocuk nefrolojiye danışılan hastaya potasyum sitrat solüsyonu 2 ml/kg/gün başlanarak takibe alındı.

Tartışma

D vitamini yağda eriyen hormon benzeri fonksiyonları olan bir steroldür ve yaygın olarak raşitizmin önlenmesi ve tedavisinde kullanılır. İntoksikasyonu yüksek dozlarda kısa veya uzun süreli alıma bağlı olarak gözlenebileceği gibi olguların çoğu, reçete edilen D vitamini preparatlarının hatalı veya gelişmiş güzel kullanılmasına bağlı olarak görülür.^[2, 4]

Olgumuz ailesi tarafından on gün arayla bir yıl boyunca 300.000 IU d-3 ampul içirilmesi sonucu toplam 14.400.000 IU D vitamini almıştı. Literatürde bildirilen olgular arasında en yüksek dozda zehirlenmenin gerçekleşmiş olmasıyla birlikte kalsiüri ve nefrolitiazis dışında bulgusu yoktu. D vitamini için ortalama letal doz 840.000 IU/kg olup bunun üstündeki dozlarda tüm ana organların etkilendiği bilinmektedir.^[6] Hastanın mevcut bulguları kronik zehirlenme olgularının asemptomatik olabileceğinin gösterilmesi açısından da önemlidir. Yine bildirilen olgulardan farklı bir yanı da hastanın adolesan yaş grubunda olmasıdır. Genellikle daha küçük yaş grubunda fontanel kapanması, diş çıkmasının sağlanması ve bacak eğriliğinin düzeltilmesi amacı ile hekimler tarafından verilen yüksek doz D vitaminiye bağlı geliştiği görülmekle birlikte, burada boy uzatma amacı ile verilmiş olması her yaş grubunda D vitamini yanlış kullanımı olabileceğinin ortaya konulması açısından değerlidir.

D vitamininin önerilen uzun dönem tedavisinde ihtiyacın üst sınırı bir yaşından küçük çocuklarda 1000 IU iken daha büyük çocuk ve erişkinlerde 2000 IU olarak belirlenmiştir. Belirtilen doz üzerindeki alımlar intoksikasyona neden olmaktadır.^[4] 100.000 IU üzerindeki D vitamininin aralıklı olsa da tekrarlanması sonucu klinik bulgular ortaya çıkabilir.^[2] D vitaminiye duyarlı kişilerde ise daha düşük dozlarda bile vitamin D intoksikasyon bulguları ortaya çıkabilir.^[2, 7] Literatürde 1.200 IU D vitamini kullanımı ile intoksikasyon geliştiği belirtilmiştir. Bu durum intoksikasyon gelişen kişilerde D vitaminiye duyarlılık olduğunu akla getirmektedir.^[8] Dışarıdan verilen D vitamini bağırsaktan Ca emilimini ve kemiklerden Ca rezorbsiyonunu artırarak hiperkalsemi meydana getirir. D vitamini hipervitaminozunda gastrointestinal bulgular; iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, karın

ağrısı, pankreatit, kardiyak bulgular; hipertansiyon, QT intervalinde kısalma, aritmi, santral sinir sistemi bulguları; letarji, hipotoni, konfüzyon, depresyon, psikoz, halüsinasyon ve koma görülebilir.^[2,4] Literatüre bakıldığında genelde çocukluk çağında D vitaminine bağlı zehirlenmeler daha küçük yaşlarda ve akut zehirlenme bulguları ile başvurmakta iken^[6] buradaki olgu daha ileri yaştadır ve kronik zehirlenme bulguları vardır. Olgumuzda çok yüksek dozda D vitaminini almış olmasına rağmen kalsiüri ve nefrolitiazis dışında bulguya rastlanmaması, intoksikasyonun gerek uzun bir süreçte bu dozu almış olmasına gerekse de D vitamini duyarlılığının daha düşük olmasına bağlı geliştiğini düşündürmektedir.

D vitamini intoksikasyonunun laboratuvar bulguları; yüksek serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri, yüksek alkalen fosfataz aktivitesi, düşük PTH ve yüksek serum 25 (OH) D seviyeleridir. 1,25 (OH)₂ D düzeyleri genellikle normaldir.^[4] D vitamini hipervitaminozunda yağ dokusunda depolanan D vitamini nedeni ile bazen bir yıla kadar süren yüksek 25(OH)D düzeyi saptanabilir. 25 (OH) D düzeyinin sürekli yüksek olması ince bağırsaktan Ca emilimini artırıp, kemiklerdeki kalsiyumu harekete geçirerek şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye yol açar.^[2,6,7,8] Olgumuzun mevcut laboratuvar bulgularında D vitamini hipervitaminozuna ikincil gelişen hiperkalsemi gözlenmemiştir. Kronik zehirlenme, olası D vitamin reseptör duyarlılığı ve vücut yağ oranı düşüklüğüne bağlı olarak D vitamininin yağ dokusunda depolanmaması sonucu serum Ca değeri normal olarak saptanmış olabilir.^[4] Bununla birlikte yaşa ve cinsiyet normallerine göre hiperkalsiüri bulunmuştur.^[5]

Tedavide D vitamininin uzaklaştırılması ile birlikte hiperkalseminin kontrolü şarttır.^[4] Hiperkalsemi tedavisinde hiperkalseminin düzeyine göre diyetle kalsiyum alımının kısıtlanması, hidrasyon, loop

diüretikleri, kortikosteroid, kalsitonin, bifosfanatlar uygulanmaktadır. Bu tedaviler ile sonuç alınamayan olgularda son çare olarak diyaliz yapılabilir.^[8,9] Olgumuz mevcut klinik ve laboratuvar bulguları sonucunda hidrasyon ve potasyum sitrat solüsyonu önerilerek izleme alınmıştır.

Sonuç olarak, aileler ve sağlık çalışanları tarafından ilaç olarak görülmediği için D vitamini hakkında bilgilendirme önem taşımaktadır. İntoksikasyonu düşünülen olgularda öykü dikkatli bir şekilde alınmalıdır. D vitamini kullanılması gerekiyorsa düşük dozlar tercih edilmeli, tedavi süresince serum D vitamini ve kalsiyum düzeyleri yakından takip edilmelidir.

Kaynaklar

1. Nehra D, Carlson SJ, Fallon EM, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for metabolic bone disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:570-98.
2. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel raşitizm. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41.
3. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW et al. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:169-73.
4. Curran JS, Barness LA. Hypervitaminosis D. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders 2000. p. 87-8.
5. Koyun M, Güven AG, Filiz S ve ark. Screening for hypercalciuria in schoolchildren: what should be the criteria for diagnosis? *Pediatr Nephrol* 2007;22:1297-301.
6. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582-86.
7. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69 42-56.
8. Kibar AE, Arhan E, Özaydın E ve ark. D Vitamini İntoksikasyonuna Bağlı Hiperkalsemi; olgu sunumu. *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24:120-22.
9. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA, Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:508-15.

Geliş tarihi: 26.02.2014

Kabul tarihi: 21.07.2014

Çevrimiçi yayın tarihi: 28.10.2014

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Dr. Salih Uytun

e-posta: salihuytun@gmail.com