

Pamidronat İnfüzyonu ile Tedavi Edilen D Vitamini Zehirlenmesi

Vitamin D Entoxication Treated with Pamidronate Infusion

Murat TUTANÇ,¹ Servet YEL,² Ayfer GÖZÜ,² Aydın ECE,² Mehmet BOŞNAK³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Özet

D vitamini intoksikasyonunun akut olarak hiperkalsemi, dehidratasyon, nörolojik bozukluk, kronik olarak da hiperkalsüri/nefrokalsinozis gibi ciddi sonuçları vardır. Daha önce sağlıklı olan, bilinçsiz bir aşırı doz D vitamini takviyesi ile tedaviye dirençli hiperkalsemili 6 aylık erkek bebek olgusu sunuldu. Kısa süreli intravenöz infüzyon pamidronat tedavisi uygulanarak komplikasyon olmaksızın serum kalsiyum düzeyleri düzeltildi. D vitamini intoksikasyonundan ve komplikasyonlarından kaçınılması için D vitamini dozu dikkatli hesaplanmalıdır. Ayrıca, çocuklar için zararlı olabilecek ilaçların reçetesiz satılmasını engelleyecek önlemler alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: İnfant; vitamin-D; zehirlenme.

Summary

Vitamin D intoxication in an infant has serious consequences attributable to acute hypercalcemia, dehydration, neurologic disorder and subsequent hypercalcuria/nephrocalcinosis. We present the case of a previously healthy, 6-month-old infant with resistant hypercalcemia from an unconscious overdose with vitamin D supplement. Short-term intravenous infusion of pamidronate treatment effectively corrected serum calcium levels without complications. The dose of vitamin D should be carefully determined in order to avoid vitamin D intoxication and its complications. Public health measures should be undertaken to prevent drug consumption without prescription that may be dangerous, especially for children.

Key words: Infant; vitamin D; intoxication.

Giriş

Aşırı dozlarda D vitamini kullanılması potansiyel zararları iyi bilinmektedir.^[1-3] D vitamini aşırı kullanımı bağırsaktan kalsiyum emilimini artırıp hiperkalsemi ve hiperkalsüriye; bu ise nefrokalsinozis, ürolitiazis ve yumuşak dokuda kalsifikasyonlara yol açabilir.^[1,2] D

vitamini intoksikasyonu genel olarak birkaç nedenle oluşmaktadır. Birincisi sağlık personelinin bebeklere rikets tanısı olmadan yüksek doz D vitamini önermesi, ikincisi önerilen idame dozunun yanlış anlaşılması, üçüncü olarak da ailelerin 'erken diş çıkması', 'erken yürüme' gibi istekleri nedeniyle bebeğine uygunsuz ve

İletişim: Dr. Murat Tutanç,
Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen
Tıp Fakültesi, Serinyol, Hatay
Tel: 0 326 229 10 00

Başvuru tarihi: 23.06.2011
Kabul tarihi: 23.11.2011
e-posta: drtutanc@hotmail.com

yüksek dozda D vitamini vermesi ile oluşmaktadır.^[4,5]

Genel olarak serum 25 (OH) D düzeyinin 120 nmol/l'nin üzerinde olması D hipervitaminozu olarak kabul edilmektedir.^[6,7] D vitamini intoksikasyonlarında temel bulgular hiperkalsemiye bağlıdır. Bu durum temel olarak kalsiyumun (Ca) gastrointestinal sistemden fazla emiliminden kaynaklanmaktadır.^[8] 25 (OH)2 D vit3 düzeyinin sürekli yüksek olması intestinal kalsiyum emilimini artırmakta ve kemiklerden Ca mobilizasyonu yoluyla şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır.^[6-9] Kalsiyumun sinir, kalp, kas, sindirim sistemi ve böbrekler üzerine etkileri vardır. Hiperkalsemide yorgunluk, kaslarda ileri derecede kuvvetsizlik, hipotoni; karın ağrısı, bulantı-kusma, kabızlık, peptik ülser, pankreatit; mukozalarda kuruluk, polidipsi, poliüri, dehidratasyon; bilinç bulanıklığı, koma; hipertansiyon, QT intervalinde kısalma, aritmi; hiperkalsiüri, nefrolityazis, nefrokalsinozis, böbrek yetersizliği gelişebilir.^[1,3,6,10] Bu zehirlenme akut böbrek yetersizliği ile de sonuçlanabilir.^[11]

Vitamin D zehirlenmesinin tedavisinde maruziyetin kesilmesi, sıvı tedavisi, furosemid, steroid ve bifosfanat tedavileri uygulanmaktadır.^[2,12,13]

Bu yazıda, doktora danışılmadan kullanıldıktan sonra zehirlenmeye sebep olan vitamin D zehirlenmesi olgusu sunuldu. Sağlık çalışanlarının yanı sıra daha önemli olarak vitamin D kullanımı konusunda aile bilgilendirilmesi konusuna dikkat çekmek istedik.

Olgu Sunumu

Altı aylık erkek çocuk 1 haftadır kusma, emmeme, halsizlik ve kendinden geçme şikâyetleri nedeniyle hastaneye götürülmüş. Huzursuz ve 2. dereceden dehidratasyonu olan hastanın yapılan tetkiklerinde; Ca: 20.6 mg/dl, P: 3.5 mg/dl olması üzerine intravenöz mayi ve furosemid tedavisi başlanmıştır. Ertesi gün Ca: 25 mg/dl olması üzerine hasta sevk edilmiştir. Acil serviste görülen hastanın genel durumu kötü, letarjik halde idi. Glasgow Koma Skalası: 11, nabız: 84/dk, solunum: 36/dk, tansiyon sistolik/diyastolik: 83/52 mmHg, cilt turgor ve tonusu bozuktu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu yoktu. Öyküde birinci aydan itibaren oral D Vit günde 3 damla alan bebeğe 15 gün önce kemik gelişiminin hızlı olması için 1 ampul D Vit intramüsküler yapılmış. Hastanemizde yapılan laboratuvar incelemesinde Ca: 21.7 mg/dl, Mg: 1.7 mg/dl, PTH<3 pg/ml, iyonize Ca: 7.41 mg/dl, 25 (OH)D vitamini düzeyi: 110 ng/ml (10-60) olarak saptandı. EKG'de kısa

QT intervali düzeltilmiş QT (QTc) mesafesi: 0.30 sn (N: 0.36-0.45) ve geniş QRS kompleksi bulunmakta idi. Üriner sistem ultrasonografide renal kalsifikasyon gözlenmedi. Hasta yoğun bakıma yatırılarak 3000 cc/m² intravenöz mayi, furosemid (2 mg/kg/gün) ve daha sonra steroid (2 mg/kg/gün) tedavisi ile birlikte verildi. Yatışının 4. gününde Ca: 18.4 mg/dl olan hastaya 3 gün iv pamidronat (Aredia®) 1 mg/kg/gün tedavisi sonrası 3. gününde Ca düzeyi 10.2 mg/dl saptandı.

Tartışma

Hiperkalsemiye sebep olan D vitamini intoksikasyonunun sinir, kalp, kas, sindirim sistemi ve böbrekler üzerinde toksik etkileri olabilir.^[1,6,9] Hastamızda bulantı, kusma, letarji olup yüksek doz D vitamini alım öyküsüyle intoksikasyon düşünülen hastaya tedavi başlanmıştır. D vitamini intoksikasyonunda serum 25 (OH) vitamin D seviyeleri yükselir, bu da intestinal kalsiyum reabsorbsiyonunu ve kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunu arttırarak hiperkalsemiye yol açar.^[1,4,6,8] Hafif hiperkalsemide serum kalsiyum düzeyi 12 mg/dl altında, orta hiperkalsemide Ca: 12-15 mg/dl arasında, ağır hiperkalsemide ise Ca: 15 mg/dl üzerindedir.^[5] Renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunun artmasına bağlı olarak hiperkalsiüri ve tubuluslerde kalsiyum birikimi sonucu medüller tipte nefrokalsinozis gelişir.^[1,2] Hastamızda Ca seviyesi ve total D vitamini dozu birlikte yüksek idi. Bununla beraber nefrokalsinozis olmaması ağır hiperkalsemi olmasına rağmen maruziyet süresinin kısa olmasına bağlıdır.

Son zamanlarda yüksek dozlarda iyatrojenik D vitamini kullanımı ile giderek artan oranlarda karşılaşılmaktadır. Bu sorun özellikle büyük şehirde yaşayan orta ve üst sosyoekonomik düzeydeki ailelerin bebeklerinde görülmektedir.^[5] Bu vakaların hemen hepsinde ortak özellik olgumuzdaki (300.000 ünite) gibi günlük 400 IU'nin üzerinde ek olarak D vitamini almalarıdır. Bu sorun hastamızın ailesinin yanlış davranışına benzer olarak ailelerin doktora danışmadan D vitamini kullanmasıyla daha da önem kazanmaktadır.

D vitamini intoksikasyonunun tedavisinde esas prensip hiperkalseminin düzeltilmesidir.^[13] İlk olarak D vitamininin kesilmesi ve kalsiyumdan kısıtlı diyet verilmesi esastır. Hastanın rehidrasyonu gereklidir (2500-3000 cc/m²).^[3,14] Hiperkalsemide uygulanan ek tedaviler; kalsiyumun tübüler geri emilimini engellemek ve hiperkalsiüriyi arttırmak için furosemid (1-2 mg/kg/gün), barsaklardan kalsiyum geri emilimini azaltıcı etki gösteren ajanlar kortikosteroidler ve fosfatlardır.^[3,13,14]

Steroidler özellikle D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi de çok etkilidir (prednizolon 2 mg/kg/gün).^[3,5] Kemikten kalsiyum rezorbsiyonunu azaltan ajanlar arasında kalsitonin ve bifosfanatlar sayılabilir.^[13,14] Kalsitonin serum kalsiyum düzeyini en hızlı düşüren ilaçtır, ancak verildikten 2 saat sonra taşiflaksi gelişebilir. Etkisini yalnızca birkaç gün gösterebilir. Bu nedenle yaşamı tehdit eden durumlarda tercih edilir.^[9] Bifosfanatlar kemik dokusunda hidroksiapatite bağlanırlar ve osteoklastların bifosfanat içeren hidroksiapatit kristallerini fagosite etmesi, onların metabolik etkilerini inhibe eder ve daha fazla kemik rezorbsiyonunu önler.^[14,15] Furosemid ve steroid tedavisine dirençli vakamızda 3 gün pamidronat tedavisi uygulanarak normal Ca seviyesi sağlandı. Ayrıca bifosfonat tedavisinin steroid tedavisine üstünlüğü konusunda kanıtlar bulunmaktadır.^[12]

Ağır hiperkalsemi de diğer tedavilere yanıt alınmadığı takdirde diyaliz önerilebilmektedir.^[10] Akut tedavide olgularımızdaki gibi IV hidrasyon ve loop diüretikleri (furosemid) ile beraber bağırsaklardan kalsiyum geri emilimini azaltan bir ilaç (steroid) ile kemik rezorbsiyonunu azaltan bir ilaç (bifosfanat) birlikte kullanılabilir.^[13] Olgumuzda furosemid ve steroid, IV pamidronat (Aredia®) tedavisi ile normokalsemi sağlanabilmiştir.

Hastalar vitamin D intoksikasyonuna maruz kaldıklarında genellikle huzursuzluk, iştahsızlık, kusma, kilo alamama, kabızlık, çok su içme, bilinç kaybı gibi yakınmalar ile getirilebilmektedir. Bu klinik tablo için tanı konulana kadar pek çok gereksiz incelemeler yapılmakta, dikkatli bir öykü alınmazsa gözden kaçabilmektedir. D vitamini intoksikasyonundan ve komplikasyonlarından kaçınılması için tedavide verilecek D vitamini dozu dikkatli hesaplanmalıdır. Ayrıca, çocuklar için zararlı olabilecek ilaçların reçetesiz satılması engellenmelidir. Tüm bunlar yapılsa da ailelerin bu konudaki yanlış bilgilerinin düzeltilmesine, doğru şekilde bilgilendirilmelerine ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* 2005;116(3):e453-6.
2. Allen SH, Shah JH. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. A case report and review. *Horm Res* 1992;37(1-2):68-77.
3. 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.
4. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3603-8.
5. Kibar AE, Arhan E, Özyayın E, Kılıç G, Çakır B, Çetinkaya E ve ark. D vitamini intoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi. *Yeni Tıp Dergisi* 2007;24(2):120-2.
6. Rybakowska I, Klimek J, Kaletha K, Sein Anand J. Pathomechanism of vitamin D intoxication. [Article in Polish] *Przegl Lek* 2010;67(8):643-4. [Abstract]
7. Awumey EM, Mitra DA, Hollis BW, Kumar R, Bell NH. Vitamin D metabolism is altered in Asian Indians in the southern United States: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(1):169-73.
8. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):582S-586S.
9. Morita R, Yamamoto I, Takada M, Ohnaka Y, Yuu I. Hypervitaminosis D. [Article in Japanese] *Nihon Rinsho* 1993;51(4):984-8. [Abstract]
10. Root AW, Diamond FB Jr. Disorders of calcium and phosphorus metabolism in adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22(3):573-92.
11. Naik MA, Banday KA, Najar MS, Reshi AR, Bhat MA. Vitamin D intoxication presenting as acute renal failure. *Indian J Nephrol* 2008;18(3):125-6.
12. Sezer RG, Guran T, Paketçi C, Seren LP, Bozaykut A, Berket A. Comparison of oral alendronate versus prednisolone in treatment of infants with vitamin D intoxication. *Acta Paediatr* 2012;101(3):e122-5.
13. Jensterle M, Pfeifer M, Sever M, Kocjan T. Dihydroxycholesterol intoxication treated with pamidronate: a case report. *Cases J* 2010;3:78.
14. Ezgu FS, Buyan N, Gündüz M, Tümer L, Okur I, Hasanoğlu A. Vitamin D intoxication and hypercalcaemia in an infant treated with pamidronate infusions. *Eur J Pediatr* 2004;163(3):163-5.
15. Selby PL, Davies M, Marks JS, Mawer EB. Vitamin D intoxication causes hypercalcaemia by increased bone resorption which responds to pamidronate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(5):531-6.