

VİTAMİN D ENTOKSİKASYONU VE NEFROKALSİNOSİS *

N.Beşbaşı**, A.Öner***, O.Akhan****, Ü.Saatçi*****,
G.Kanra*****, A.Bakkalođlu*****, R.Topalođlu***

ÖZET

Bu çalışmada süt çocukluğu döneminde fizyolojik dozda kullanılması önerilen D vitaminin (D vit) çeşitli nedenlerle çok yüksek dozlarda verilmesi sonucu oluşan hiperkalsemili 3 vak'a takdim edilmek istenmiştir. Vakaların yaşları 3 ile 6 ay arasında dağılım gösteren 2 erkek, 1 kız olguydu. Günlük aldıkları D vit dozu en az 30000 Ü, en çok 60000 Ü ve süresi 1-3 ay olarak saptandı. Olguların laboratuvar değerleri : Ca: 11.7-19.5 mg/dl, P: 2.6-4.5 mg/dl, spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranları (Ca/Cr) 0.3-1.3 olarak bulundu. Vakaların hepsinde renal ultrasonografik incelemeyle nefrokalsinosis tesbit edilmiştir. Bu vakalar nedeniyle D vit entoksikasyonuna bağlı hiperkalseminin ve onun komplikasyonu olan nefrokalsinosisin tanısı ve tedavisi gözden geçirilmiş ve bu konunun önemi vurgulanmak istenmiştir.

SUMMARY

VITAMIN D INTOXICATION AND NEPHROCALCINOSIS

In the present study, three patients aged 3 to 6 months with

-
- * Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Pediatrik Nefroloji Ünitesi çalışmalarından, Ankara.
** Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatri Doçenti.
*** Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatrik Nefroloji Ünitesi Pediatri uzmanı.
**** Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Departmanı Yardımcı Doçenti.
***** Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatri Profesörü.

vitamin D intoxication were reported. The dose of vitamin D ranged from 30.000 U to 60.000 U/daily, was given over a period of 1 to 3 months. All patients had hypercalcemia (serum calcium level 11.7-19.5 mg/dl) and hypercalciuria (spot urinary calcium to creatinine ratio 0.3-1.3 mg/dl) Renal ultrasound demonstrated medullary nephrocalcinosis in all patients.

The purpose of this study is to review the clinical, biochemical and ultrasonographic findings of vitamin D intoxication and to discuss briefly its therapy.

Key words : Vitamin D intoxication, nephrocalcinosis.

Anahtar kelimeler : Vitamin D entoksikasyonu, nefrokalsinosis.

Yüksek doz vitamin D (vit D) alınmasına bağlı intoksikasyon uzun süredir bilinmektedir. İlk kez 1928 yılında Kreitmair ve Moll hayvanlarda yüksek doz ergosterol verilmesiyle vitamin D intoksikasyonu geliştiğini bildirmişlerdir¹. Hess ve Lewis aynı yıl D hipervitaminozu bulgularını gösteren olgularını rapor etmişlerdir. Daha sonra hipoparatroidi, rezistan rikets, renal osteodistrofi tedavisinde farmakolojik dozlarda veya süt çocukluğu döneminde fizyolojik dozun üstünde uzun süre vit D kullanılması sonucu gelişen intoksikasyon vakaları yayınlanmıştır³⁻⁶.

Vitamin D intoksikasyonunda hiperkalsemi hayatı tehdit edici bir durum olup kalsiyumun barsaktan fazla emilimine, vit D'nin aktivitesine ve kişisel duyarlılığa bağlıdır⁷. Yüksek doz vit D alındığında vit D'nin metabolitlerinden olan 25 hidroksikolekalsiferol (25 (OH) D) yağ dokusunda birikerek yüksek konsantrasyonlarda aynen 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)₂ D) gibi etki edip hiperkalsemiye neden olduğu gösterilmiştir^{7,8}. Akut ve kronik hiperkalseminin de nefrokalsinozis, urolitiazis ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına neden olduğu bildirilmiştir⁹⁻¹². Bu çalışmada, süt çocukluğu döneminde yüksek doz D vitamini alınmasına bağlı geliştiği düşünülen 3 nefrokalsinozisli olgu takdim edilmiştir.

Olgu I Y.A

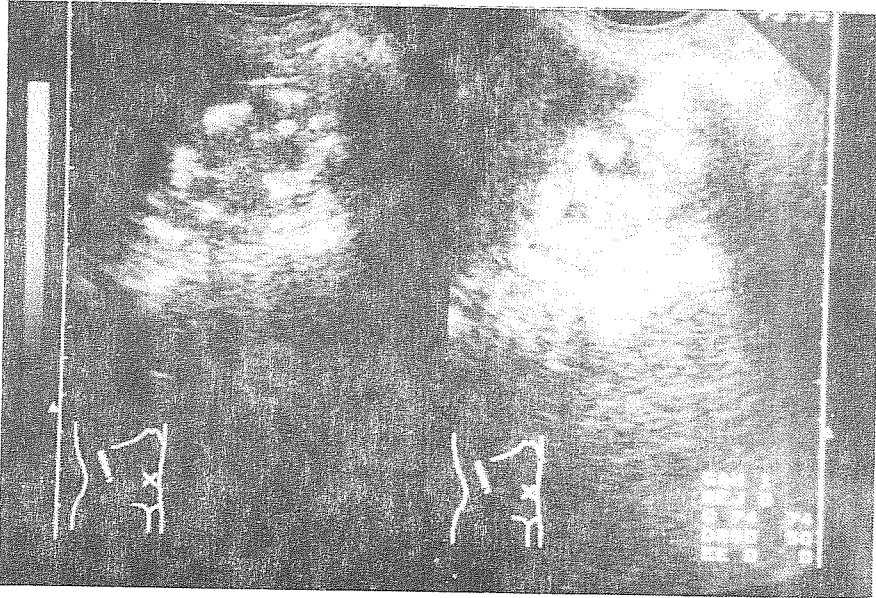
3 aylık erkek çocuk, kusma, halsizlik, ateş nedeniyle Hacettepe Çocuk Hastanesine başvurdu.

Hikayesinden, on gün önce yediklerini içeren kusmalarının başladığı, ateşinin yükseldiği, bu nedenle iki kez üriner enfeksiyon tanı-

sıyla tedavi edildiği, onbeş gündür bol idrar yaptığı, giderek aktivitesinin azalıp halsizleştiği 1 ml'sinde 300000 Ü vit D olan ampuldan 3 damla (45000 Ü/gün) 1.5 ay süre ile kullandığı öğrenildi.

Fizik incelemesinde, ateş 36.8°C, nabız 144/dk, solunum 38/dk, ağırlık 5000 gr, boy 62 cm, baş çevresi 40 cm idi. Huzursuz görünümdeydi. Fontanel 203 cm açıklıkta olup, hafif çökük, turgor ve tonusu azalmıştı. Göz küreleri çökük, ağız mukozası kuru idi. Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar incelemesinde Hemoglobin 11.2 gr/dl, lökosit 9000/mm³ idi. İdrar analizinde dansite 1002, Ph 7.5, protein eser, şeker (-), idrar sedimentinde bol lökosit ve CaPO₄ kristali saptandı. BUN 10 mg/dl, CO₂ 27.96 mEq/lt, Na 153 mEq/lt, K 4.2 mEq/lt, Cl 106 mEq/lt, Ca 19.5 mg/dl, P 2.6 mg/dl, alkalen fosfataz (AP) 3.6 BÜ idi. İki kez alınan idrar kültüründe üreme olmadı. İdrar kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) oranı 1.3 olarak bulundu. İdrar kan amino asitleri normaldi. İntravenöz pyelografide patolojik bulgu saptanmadı. Abdominal ultrasonografisinde bilateral medullar nefrokalsinosis görüldü (Şekil 1).



Şekil 1. Olgu I (YA) : Sağ böbrek korteksinde ekojenitesi normal olup medulla hiperekojenik olarak izlenmektedir (Meduller nefrokalsinosis).

Klinik seyir : Hastaya 3500 cc/m² 1/3'lük serum fizyolojik (SF) veya 2 mEq/kg KCl verilerek Ca'dan fakir diyet başlandı. Hastanın sıvı tedavisi ile rehidratasyonu sağlandıktan sonra 4 mg/kg/gün furosemid, 2 mg/kg/gün steroid oral olarak başlandı. Dehidratasyon ve elektrolit imbalansı yönünden yakın takip edilen hastaya bu tedavi 15 gün süre ile devam edildi. Ca 10.6 mg/dl, P 3.2 mg/dl düzeylerine ulaşınca tedavi sonlandırılıp bol mayi alması önerilerek taburcu edilip, takibe alındı.

Olgu II E.K.

4 aylık erkek çocuk halsizlik, kusma, kilo alamama yakınmasıyla Hacettepe Çocuk Hastanesine başvurdu.

Hikayesinden 10 gündür günde 4-5 kez fişkirir dozda kusmalarının olduğu, 3 aylıktan itibaren 1 damlasında 15000 Ü olan vit D preparatından günde 4 damla sürekli verildiği öğrenildi.

Fizik incelemesinde; ateş 36.5°C, nabız 136/dk, solunum 34/dk, genel durum orta, şuur açık, ön fontanel 2x1 cm açıklıktaydı. Diğer sistem bulguları normaldi.

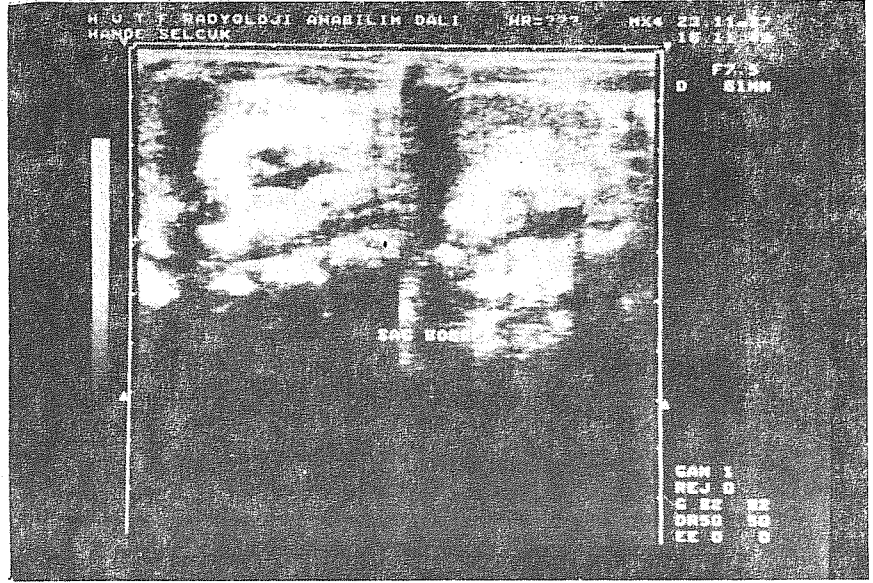
Laboratuvar incelemesinde; Hb 10.8 gr/dl, BK 8000/mm³, idrar analizinde dansite 1012, protein eser, idrar sedimentinde bol lökosit ve lökosit kümeleri bulundu. CO₂ 30 mEq/lt, Na 134 mEq/lt, K 3.9 mEq/lt, Cl 104 mEq/lt, Ca 17.6 mg/dl, P 3.8 mg/dl, AP 10 BÜ, BUN 14 mg/dl idi. İdrar kültüründe 5000 org/ml E.coli üredi. İdrar Ca/Cr oranı 0.7 bulundu. Ayakta direkt batın, el bilek ve intravenöz pyelografisinde patolojik bulgu saptanmadı. Abdominal ultrasonografide bilateral meduller nefrokalsinozis gözlemlendi (Şekil 2).

Birinci olguya verilen tedavi planı aynen uygulandı. Serum kalsiyum değeri normale dönen hastanın tedavisi kesilerek taburcu edildi. Takiplerinde Ca ve P düzeyleri normal sınırlarda olduğu ancak 6. ayda yapılan ultrasonografide meduller nefrokalsinozisin devam ettiği saptandı.

Olgu III H.S.

6 aylık kız çocuk, ateş nedeniyle Hacettepe Çocuk Hastanesine başvurdu.

Hikayesinden iki haftadır sabahları daha fazla olmak üzere 38-39°C'ye kadar yükselen ateşinin olduğu, ayrıca 3 aylık olun-



Şekil 3. Olgu III (H.S.): Renal ultrasonografisi meduller nefrokalsinosis olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

Yüksek doz vitamin D alımının toksik etkisi uzun süredir bilinmektedir. Literatürde tedavi amacıyla yüksek doz vit D alınımına ve süt çocukluğu döneminde de fizyolojik dozun (400 ünite/gün) üstünde vit D verilmesine bağlı olarak intoksikasyon geliştiği bildirilmiştir^{5,6}. Samir ve ark.⁵ vit D intoksikasyonu saptadıkları 15 olguda toplam 1-25.2 milyon I. Ü vit D'nin 1-4 ay süre ile kullanıldığını saptamışlardır. Olgularımızın da süt çocukluğu döneminde önerilen vit D'yi çeşitli nedenlerle 30-60 bin IÜ/gün gibi çok yüksek dozlarda 1-3 ay süreyle kullandıkları öğrenilmiştir.

Vitamin D intoksikasyonunda gelişme geriliği, poliüri, polidipsi, dehidratasyon, ateş, iştahsızlık, kusma, irritabilite, konvülsiyon ve hipertansiyon gibi bulgular görülebilir^{9,12}. Akut hiperkalseminin potansiyel renovasküler etkisiyle böbrek arteriollerindeki vaso-konstriksiyonun, glomerul filtrasyon hızının azalmasına, renin angiotensin sisteminin aktivasyonu ile hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir^{9,12,13}. Buna karşılık olgularımızda ateş, kusma, halsizlik, dehidratasyon ve büyüme geriliği hastaneye başvuru nedenleri olup hipertansiyonları saptanmamıştır.

Bu vakalarda serum kalsiyum düzeyi yüksek olarak tesbit edilirken, alkali fosfatazları normal bulunur. Hiperkalsemi daima hiperkalsiüri ile birlikte. İdrarla kalsiyum atılımının 4 mg/kg/gün ve üstünde olması veya sabah alınan idrar örneklerinde Ca/cr oranının 0.21'den fazla olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilmelidir^{9,12}. Olgularımızın ikisinde hiperkalsemi, üçünde de hiperkalsiüri tesbit edilmiştir. Normokalsemik olan olgumuzun D vitamini kesilmesinden 3 ay sonra başvurması nedeniyle akut hiperkalsemi dönemini geçirdiği düşünülmüştür. Yüksek doz vit D alınmasıyla gelişen intoksikasyon olgularında hipostenurik idrara sıklıkla rastlanır⁵. İdrar kalsiyumunun böbrek tübülüs hücrelerine çökmesi ve hiperkalseminin cAMP sentezini bozması sonucu gelişen konsantrasyon defekti⁹, hastalarımızda da mevcuttu. Olgularımızın ikisinde gözlenen steril pyürinin nefrokalsinozise bağlı mekanik iritasyon nedeniyle oluştuğu düşünülmüştür.

Bu hastalarda gözlenen hiperkalsemi; böbrekten kalsiyum reabsorpsiyonunun relatif olarak azalması sonucu böbrek tübülüs hücrelerine, bazal membrana ve Henle kulpu içine kalsiyum tuzlarının çökmesiyle genellikle medüller tipte nefrokalsinozise neden olur^{9-11,14}. Bazı çalışmalarda nefrokalsinozis tanısında ultrasonografinin değeri radyolojik incelemeler üstünlüğü gösterilmiştir^{10,11,14}. Olgularımızın da intravenöz pyelografilerinde patolojik bulgu saptanmamasına karşın ultrasonografik incelemelerinde medüller nefrokalsinozis gösterilmiştir. Hiperkalsemi vakalarında intratübüler kalsiyum çökmesiyle nefrolitiazise, daha az sıklıkla da akciğer, kalp, büyük damar ve ciltte ektopik kalsifikasyonlara, korneada bant keratopatisine neden olursa da olgularımızda bu bulgular saptanmamıştır.

Olgularımızın 25 (OH) D düzeyi ölçülemedi. Ancak literatürde vitamin D intoksikasyonunun tanı ve takibinde 25 (OH) D düzeyinin önemli bir indikatör olduğu, bazı olgularda 1.25 (OH)₂D düzeyinin normal bulunmasına karşın 25 (OH) D'nin yüksek olduğu gösterilmiştir^{4,7,8}. Vitamin D'nin yarılanma ömrünün yaklaşık 3 ay olduğu, bu sürenin kişinin yağ dokusunun fazlalığına, vit D aktivitesine ve tanımlanamayan diğer bazı faktörlere bağlı olarak değişebileceği bildirilmiştir⁷.

Vitamin D intoksikasyonunun tedavisinde yaklaşım semptomatik olup, hiperkalseminin ortadan kaldırılması prensibine dayanır. Öncelikle vit D'nin kesilmesi, kalsiyumdan fakir diet uygulanması, dehidratasyonun düzeltilmesi esas alınmalıdır¹². Rehidratasyonu sağlanan olgularda kalsiürik etkisi olan furosemid serum kalsiyum düzeyi normale gelinceye kadar verilmelidir. Akut nörolojik kar-

diovasküler ve renal fonksiyonlarda azalma görülen ciddi hiperkalsemi vakalarında kalsitonin kullanılması önerilmektedir^{12, 15}. Bu hastalarda tedaviye kortikosteroidler; kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu önleyici ve kalsiüriyi artırıcı etkileri gözönüne alınarak ilave edilmelidir^{5, 12, 15}. Hiperkalsemi saptanan iki olgumuza 3000-3500 cc/m 1/3'lük SF ile dehidratasyonları düzeltildikten sonra 4 mg/kg/gün furosemid (IV) verildi. Ayrıca prednizolon 2 mg/kg/gün (P.O) serum kalsiyum düzeyi normal oluncaya kadar kullanılmıştır. Normokalsemili olan olgumuza sadece Ca'dan fakir diyetle oral rehidratasyon önerilmiştir. İlk iki olgumuzun 2 ve 6. aylardaki kontrollerinde serum kalsiyum değerleri normal bulunmuş ancak ultrasonografik incelemelerinde nefrokalsinozis bulgularının devam ettiği gösterilmiştir.

Bu çalışmada, gelişmekte olan ülkelerin sorunları arasında yer alan reçetesiz ve bilinçsiz ilaç kullanımının engellenmesi ve reçetelerde vit D preparat dozunun iyi bir şekilde belirtilmesinin sağlanması ile vitamin D intoksikasyonunun önlenebileceği dikkate getirilmiş, ayrıca nefrokalsinozis tanısında ultrasonografik incelemenin önemi vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kreitmair H, Moll T. Hyper vitaminose durch grasse Dosen Vitamin D. *Munhc Med Wochenschr* 75: 637-639, 1928.
2. Hess AF, Lewis JM. Clinical experiance with irradiated ergosterol. *JAMA* 91: 783-788, 1928.
3. Goldman JM, Ahn YN, Whecler MF. Vitamin D and hypercalcemia. *JAMA* 254 (13): 1719, 1985.
4. Jeremiah GM, Compstan JE, Bacchus RA. Hypercalcemia. *Lancet* 1 (7958) 547--48, March 6, 1976.
5. Samur SN, Yazigi A. Vitamin D intoxication in infants. *Environmental child Health*. p 271-274, 1973.
6. Beşbaş N, Saatçi Ü. D Vitamini ve hiperkalsemi. *Çocuk Hastalıkları Dergisi* 3: 2, 91-93, 1988.
7. Shetty KR, Ajlouni K, et al. Protracted Vitamin D intoxication. *Arch Intern Med* 135: 992, 1975.
8. Toal HVL, Sturm BM, Ochs H. 25 Hydroxy Vitamin D levels in patient with hyper vitaminosis D. *Klin Wschr* 56, 715-17, 1978.

-
9. Chesney WR, Dabbagh S. Disorders of tubular transport of calcium and phosphorus. **Paediatric Nephrology** edited by Holliday M and Barratt M, Williams Wilkins Second Edition p 586-597, 1987.
 10. O Sullivan CP. Nephrocalcinosis. **Clinical Urography** III. ed. Edited by Emmet JL, Witten ND, pp 661-79, 1917.
 11. Nordin BE. **Metabolic Bone and Stone Disease**, Edinburgh: Churchill Livingstone, 255, 1973.
 12. Norman EM. Vitamin D metabolism. **Pediatric Clin North Am** 29 (4): 947-967, 1982.
 13. Spangler WL, Gribble DH, Lee TC. Vitamin D intoxication and the pathogenesis of Vitamin D nephropathy in the dog. **Am J Vet Re** 40 (1): 73-83, Jan, 1979.
 14. Shuman WP, Mack LA, Rogers JV. Diffuse nephrocalcinosis: Hyperechoic sonographic appearance. **AJR** 136: 830-32, 1981.
 15. Heyburn PJ, Francis RM, Peacock M. Acute effects of saline, calcitonin and hydrocortisone on plasma calcium in vitamin D intoxication. **Br Med J.** 1 (6158) 232-33, 1979.

