

Maternal D Vitamini Eksikliğine Bağlı Geç Neonatal Hipokalsemi

Neonatal Late-Onset Hypocalcemia due to Maternal Vitamin D Deficiency

Özden TURAN, Deniz ANUK İNCE, Ayşe ECEVİT

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Maternal D vitamini eksikliği dünyada yaygın ve önemli bir sağlık problemidir. Neonatal D vitamini eksikliği ve neonatal hipokalsemi için de major risk faktörlerinden birisidir. Yenidoğanın vitamin D konsantrasyonu annenin D vitamini durumu ile yakından ilişkilidir. Burada, maternal D vitamini eksikliği ile birlikte geç neonatal hipokalsemisi olan iki yenidoğan olgusu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Maternal D vitamini eksikliği, Yenidoğan

ABSTRACT

Maternal D vitamin deficiency is a common and important health problem in the world. It is one of the major risk factors for neonatal vitamin D deficiency and neonatal hypocalcemia. The neonatal vitamin D concentration depends on the maternal vitamin D status. We report two neonates with late-onset hypocalcemia and maternal vitamin D deficiency.

Key Words: Maternal vitamin D deficiency, Newborn

GİRİŞ

Fetus ve yenidoğan hızlı kemik kalsifikasyonu nedeniyle yüksek miktarda kalsiyuma ihtiyaç duyar. İntrauterin yaşamda plasentadan aktif taşıma yoluyla bu ihtiyaç anneden karşılanır. Doğum sonrası ise hormonların etkisiyle kalsiyum metabolizmasında hızlı değişimler olmaktadır. Geç neonatal hipokalsemi, ilk 72 saatte sonra gelişir ve genellikle semptomlar 5-10 gün içinde görülür. Hipokalseminin bu dönemdeki nedenleri arasında sıklıkla yoğun fosfat alımı, hipomagnezemi, intestinal kalsiyum malabsorpsiyonu, paratiroid hormon direnci, maternal hiperparatiroidi ve D vitamini eksikliği yer almaktadır (1,2).

Vitamin D eksikliği dünyada ve ülkemizde hem anne hem de bebek için önemli bir sağlık sorunudur. Burris ve ark. tarafından düşük D vitamini düzeylerinin prematüre doğum, gestasyonel diyabet, hipertansiyon gibi sorunlara neden olduğu, vitamin D eksikliği olan gebelerde gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebek (SGA) gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Bir diğer çalışmada preeklampsi, gestasyonel diyabet, SGA ve premature doğumun vitamin D desteği ile değişmediği, ancak doğum ağırlığı ve boyunun vitamin D alan gebelerin bebeklerinde daha fazla olduğu saptanmıştır (4). Ayrıca, maternal vitamin D

eksikliği ve yetersizliği geç neonatal hipokalsemiyi etkilemektedir (5). Bu makalede, maternal D vitamini eksikliğine bağlı geç hipokalsemi ve neonatal D vitamini eksikliği tanısı alan iki olgu sunulmuştur.

OLGU 1

Otuzüç yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 37 haftalık, 2790 gram, vajinal yolla doğan erkek bebek postnatal 30. saatinde ABO uyumsuzluğu ve sarılık nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Öyküden annenin gebelik takiplerine gitmediği, önerilen demir ve vitaminleri düzenli almadığı öğrenildi. Yatışında vücut ağırlığı 2700 gram, boyu 49 cm, baş çevresi 34 cm, kalp tepe atımı 136/dk, solunum sayısı 44/dk idi. Genel durumu iyi ve cildi ikterik olan bebeğin diğer muayene bulguları normaldi. Tetkiklerinde; hemoglobin: 15.4 g/dL (10.7-17.1 g/dL), beyaz küre: 10400/mm³ (8-18/mm³), trombosit sayısı: 217.000/μL (150-400 μ/L), total bilirubin: 15.4 mg/dL (0-2 mg/dL), direkt bilirubin: 0.5 mg/dL (0-0.5 mg/dL), kalsiyum (Ca): 7.6 mg/dL (7.6-10.4 mg/dL), fosfor (P): 6.4 mg/dL (4.5-6.7 mg/dL),

magnezyum (Mg): 1.74 mg/dL (1.5-2.2 mg/dL), alkalin fosfataz (ALP): 414 U/L(0-500 U/L), albumin: 3.9 g/dL (3.8-5.4 g/dL) anne kan grubu: O Rh +, bebek kan grubu: A Rh +, direkt coombs testi pozitif idi. Kontrol Ca düzeyleri 7.6 mg/dL, 7.4 mg/dL olan ve tremoru gözlenen hastaya intravenöz (iv) kalsiyum glukonat başlandı. Postnatal beşinci gün hipokalsemisi devam eden (Ca: 6.6 mg/dL) hastanın tedavisine devam edildi. Bebeğin paratiroid hormon (PTH) düzeyi 361 pg/mL (12-88 pg/mL), 25(OH) D₃ düzeyi: 7.9 ng/mL bulundu. Annenin Ca: 9.2 mg/dL, P: 3.6 mg/dL, Mg: 1.64 mg/dL, ALP: 418 U/L, PTH: 30 pg/mL, 25(OH) D₃ düzeyi: 4.8 ng/mL saptandı. Kalsiyum glukonat tedavisinin 3. günü Ca: 8.8 mg/dL oldu. Anne ve bebeğe D vitamini (800 IU/gün) başlanarak taburcu edildi. Hastanın izleminde hipokalsemi tekrarlamadı. Otuzbeş günlükken bakılan 25(OH) D₃ düzeyi: 91.9 ng/mL, PTH: 16.9 pg/mL, Ca: 9.5 mg/dL, P: 6.3 mg/dL, ALP: 367 U/L idi. Annenin 25(OH) D₃ düzeyi: 44.0 ng/mL, PTH: 34.0 pg/mL, Ca: 9.6 mg/dL, P: 4.3 mg/dL, ALP: 71 U/L saptandı.

OLGU 2

Yirmisekiz yaşındaki annenin 3. gebeliğinden 38 haftalık, 3095 gram, vajinal yolla doğan erkek bebek 3. gününde ABO uygunsuzluğu ve sarılık nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Öyküden annenin düzenli olarak gebelik takiplerinin yapıldığı, demir ve vitaminlerini kullanmadığı öğrenildi. Yatışında vücut ağırlığı 2920 gram, boyu 50 cm, baş çevresi 36 cm, kalp tepe atımı 134/dk, solunum sayısı 42/dk idi. Genel durumu iyi ve cildi ikterik olan bebeğin diğer muayene bulguları normaldi. Tetkiklerinde; hemogloblin:16.3 g/dL (10.7-17.1 g/dL), beyaz küre: 12100/mm³ (8-18/mm³), trombosit sayımı: 268.000 µ/L (150-400 µ/L), total bilirubin: 19.4 mg/dL (0-2 mg/dL), direkt bilirubin: 0.6 mg/dL (0-0.5 mg/dL), Ca: 7.5 mg/dL (7.6-10.4 mg/dL), P: 6.9 mg/dL (4.5-6.7 mg/dL), Mg: 1.4 mg/dL (1.5-2.2 mg/dL), ALP: 255 U/L (0-500 U/L), albumin: 4.0 g/dL (3.8-5.4 g/dL), anne kan grubu: O Rh +, bebek kan grubu: B Rh +, direkt coombs negatif idi. Kontrol Ca düzeyinin 7.4 mg/dL olması nedeniyle iv kalsiyum glukonat başlandı. Postnatal 6. gün Ca: 6.7 mg/dL olan hastanın tedavisine iv kalsiyum glukonat ile devam edildi. Bebeğin PTH: 73.7 pg/mL, 25(OH)D₃ düzeyi: 3.6 ng/mL, annenin Ca: 9.4 mg/dL, P: 4.6 mg/dL, Mg: 1.52 mg/dL, ALP: 92 U/L, PTH: 30 pg/mL, 25(OH) D₃ düzeyi: 8.8 ng/mL saptandı. Kalsiyum glukonat tedavisinin 3. günü Ca: 8.6 mg/dL oldu. Anne ve bebeğe D vitamini (800 IU/gün) başlanarak taburcu edildi. Hastanın izleminde hipokalsemi tekrarlamadı. Kırk günlükken bakılan 25(OH) D₃ düzeyi: 80.6 ng/mL, Ca: 9.3 mg/dL, P: 6.7 mg/dL, ALP: 266 U/L'di. Annenin 25(OH) D₃ düzeyi: 56.0 ng/mL, Ca: 9.8 mg/dL, P: 4.7 mg/dL, ALP: 98 U/L saptandı.

TARTIŞMA

Yenidoğan bebeklerin kalsiyum düzeyi maternal ve fetal D vitamini durumu ile ilişkilidir. Fetüsün D vitamini gereksinimi anneden transplasental yolla sağlanır. Vitamin D özellikle 2. trimesterden sonra plasentadan kolaylıkla geçebilmektedir. Gebelikte yetersiz D vitamini düzeyi vitamin D'nin transplasental geçişinin azalmasına yol açmaktadır. Fetal ve neonatal serum 25 (OH) vitamin D düzeyleri annenin 25 (OH) vitamin D₃ düzeyleri ile ilişkilidir. Bir çalışmada, kordon kanı 25(OH) vitamin D₃ düzeyinin annenin 25(OH) vitamin D₃ düzeyininin %50-60'ı kadar olduğu bildirilmiştir (6). Bir diğer çalışmada ise, kordon kanında 25(OH) vitamin D₃ düzeyinin annenin 25(OH) vitamin D₃ düzeyinden en az %20 oranında daha düşük olduğu gösterilmiştir (7). Bu nedenle D vitamini yetersizliği intrauterin yaşamdan itibaren başlamaktadır.

Bir çalışmada 12-16. gebelik haftasında 2000 IU/gün D vitamini verilen gebelerin 28. haftada ve doğumda 25(OH) vitamin D düzeylerinin yüksek olduğu, kord 25(OH) vitamin D düzeyleri ile maternal 25(OH) vitamin D düzeylerinin pozitif korele olduğu saptanmıştır (8). Yu ve ark. çalışmasında 27. gestasyon haftasında bir grup gebeye tek doz ağızdan bolus 200.000 IU D vitamini, diğer grup gebeye 800 IU/gün D vitamini verilmiştir. D vitamini desteğine rağmen her iki gruptaki yenidoğanlar arasında %8 D vitamini eksikliği saptanmıştır (9).

Gebelik boyunca annenin aldığı D vitamini dozu ile kord kanında ölçülen D vitamini ve kalsiyum düzeyleri arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Bir çalışmada 28-32. gebelik haftasından itibaren 1000 IU/gün D vitamini alan grupta, almayan kontrol grubuna göre maternal kalsiyum düzeyleri daha yüksek saptanırken, kordon kanı kalsiyum düzeyleri arasında fark görülmemiştir. Ancak, D vitamini alan anne bebeklerinde postnatal 3. ve 6. günde kalsiyum düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (10). Her iki olgumuzun annesinde hipokalsemi saptanmadı.

Vitamin D eksikliği klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkabilir. Yenidoğanlarda vitamin D eksikliği sonucu gelişen hipokalsemiye bağlı konvülsiyonlar, dilate kardiyomyopati ve nadiren klasik rikets bulguları görülebilir. İkinci olgumuzda olduğu gibi D vitamini eksikliği hipokalsemi nedenleri araştırılırken de saptanabilmektedir. Hastaların izleminde yenidoğan yoğun bakıma yatışlarında alınan ilk kalsiyum düzeylerinden daha düşük kalsiyum düzeyleri saptanmıştır. Tedavinin erken başlanması sayesinde konvülsiyon gibi yaşamı tehdit edebilecek geç hipokalsemi semptomlarının önlenemediğini düşündük.

Annelerin yeterli D vitamini desteği alamaması, önerilen vitamin D desteğini düzensiz kullanmaları ve güneş ışığına maruziyetlerinin yetersiz olması D vitamini eksikliğini kolaylaştırmaktadır. Hem ülkemizden hem de diğer ülkelerden yapılan çalışmalar, maternal D vitamini eksikliğini gebeler arasında yaygın bir sağlık problemi olduğunu göstermektedir (11,12). Vitamin D durumu cilt pigmentasyonu, mevsim, giyinme tarzı, hava kirliliği, güneş koruyucu kullanımı ve obezite gibi birçok faktörden

etkilenmektedir (13). Yaz ve sonbahar aylarında doğum yapan annelerin D vitamini düzeyleri, kış ve ilkbahar aylarında doğum yapanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (11,14). Her iki olgumuzda Şubat ayında doğmuştu, anneleri örtülü giyim tarzına sahipti ve gebelik süresince çok az güneşten yararlandıklarını belirtmekteydi.

Bebeğin 25(OH) vitamin D düzeylerine göre 15-20 ng/mL arası yetersiz, 5-15 ng/mL arası eksiklik ve < 5 ng/mL şiddetli eksiklik olarak tanımlanmaktadır. Annenin 25 (OH) vitamin D düzeyinin ise, 10-20 ng/mL arası olması yetersiz ve <10 ng/mL olması şiddetli eksiklik olarak kabul edilmektedir. Bu kriterlere göre 1. bebekte D vitamini eksikliği ve 2. bebekte şiddetli D vitamini eksikliği, her 2 bebeğin annesinde şiddetli D vitamini eksikliği saptanmıştır. Annedeki D vitamin eksikliğinin şiddetli olduğu durumlarda bebeklere verilen 400 IU D vitamini ile yenidoğan hipokalsemisini önlemek mümkün olmayabilir. Ayrıca, ülkemizde D vitamini başlanması genellikle 15. günden sonra önerilmektedir. Bu nedenle yenidoğanda D vitamini eksikliği ve buna bağlı gelişecek problemler annelerin D vitamini düzeyinin yeterli olması ile önlenabilir.

Ülkemizde 2005 yılından itibaren D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi başlatılmıştır (15). Tüm bebeklere ve süt çocuklarına 400 IU/gün dozunda D vitamini ücretsiz verilmektedir. Yine 2011 yılında gebelere D vitamini destek programı ile, D vitamininin kullanılmayacağı durumlar dışında kalan bütün gebelere, gebeliğin 12. haftasından itibaren ve doğum sonrası annelere 6 ay D vitamini desteği (1200 IU/gün) verilmesi önerilmiştir (16). Dünya ülkeleri arasında da gebelikte D vitamini dozları açısından farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca, Amerikan Jinekoloji ve Obstetrisyenler Birliği (ACOG) D vitamini eksikliği için tüm gebelerin taranmasından çok, riskli gebelikte vitamin D düzeyinin bakılmasını önermektedir (17). Birinci olgumuzda annenin gebelik takiplerine gitmediği ve vitamin preparatı önerildiği halde düzenli kullanmadığı, ikinci olgumuzda ise düzenli olarak gebelik izleminin yapıldığı, ancak demir ve vitamin kullanmadığı öğrenildi. Bu nedenle gebelerin D vitamini ve kullanımının önemi konusunda ayrıntılı bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Maternal D vitamini eksikliği, neonatal D vitamini eksikliği ve neonatal hipokalsemi için önemli bir risk faktörüdür. Bebeklere günde 400 IU/gün D vitamini verilmesi yanısıra gebelere de D vitamini desteği yapılmasının önemli olduğu unutulmamalıdır. Bebeklere D vitamini doğumdan hemen sonra başlanmalı ve erken bebeklik dönemindeki hipokalsemi olgularında D vitamini eksikliği düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mutlu GY, Özsu E, Oruç M, Çizmecioğlu F, Hatun Ş. Maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbet nasıl önlenir? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:79-82.

2. Rigo J, Mohamed WM, Curtis MDE. Disorders of calcium/phosphorus/magnesium metabolism. In: Martin R, Fanaroff A, Walsh M (eds). Fanaroff and Martins Neonatal-Perinatal Medicine: Disease of the Fetus and Infant, Vol 2, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2011:1523-56.

3. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol* 2012;22:581-6.

4. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015;103:1278-88.

5. Do HJ, Park JS, Seo JH, Lee ES, Park CH, Woo HO, et al. Neonatal late-onset hypocalcemia: Is there any relationship with maternal hypovitaminosis D? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17:47-51.

6. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79:717-26.

7. Lamberg-Allardt C, Larjosto M, Schultz E. 25-Hydroxyvitamin D concentrations in maternal and cord blood at delivery and in maternal blood during lactation in Finland. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984;38:261-8.

8. Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: An open-label randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:363-8.

9. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:685-90.

10. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: Effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;280:751-4.

11. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:53-60.

12. Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, McNeil RB, Ebeling M, Hollis BW. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol* 2011;28:7-12.

13. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15:2.

14. Godang K, Frøslie KF, Henriksen T, Qvigstad E, Bollerslev J. Seasonal variation in maternal and umbilical cord 25(OH) vitamin D and their associations with neonatal adiposity. *Eur J Endocrinol* 2014;13:609-17.

15. TC Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Geliştirilmesi Programı. Erişim tarihi: 1 Ocak 2005. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-11576/bebeklerde-d-vitamini-yetersizliginin-onlenmesi-ve-kemik-htm>.

16. TC Sağlık Bakanlığı. Gebelere D Vitamini Destek Programı. Erişim tarihi: 1 Ocak 2011. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destek-programi>.

17. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No:495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:197-8.