

GERİATRİK BİR OLGUDA D VİTAMİNİ İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI GELİŞEN AKUT MENTAL DEĞİŞİKLİK

Ali Ekrem Aydın¹, Özge Dokuzlar¹

1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

73

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Ali Ekrem Aydın

E-posta: a_ekrem@yahoo.com

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Balçova/İzmir/Türkiye 35340

GERİATRİK BİR OLGUDA D VİTAMİNİ İNTOKSİKASYONUNA BAĞLI GELİŞEN AKUT MENTAL DEĞİŞİKLİK

Son yıllarda D vitamini ile immün sistem, kardiyovasküler sağlık ve hatta kanserin önlenmesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar sonucu kullanımına olan ilgi artmıştır. Yanlış kullanımlar sonucu D vitamini intoksikasyonu gelişebilmekle beraber nadir görülmektedir. D vitamini intoksikasyonu, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatemiye ve de uzun dönemde yumuşak doku, vasküler kalsifikasyonlar, nefrolitiyazise neden olabilmektedir. Bu yazıda D vitamininin yanlış kullanımı sonrası akut mental değişiklik tablosuyla acil servise getirilen 75 yaşında bir kadın olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, intoksikasyon, akut mental değişiklik, yaşlı

ACUTE ALTERED MENTAL STATUS DUE TO VITAMIN D INTOXICATION IN AN ELDERLY PATIENT

In recent years, after the studies that reveal the relationship between vitamin D and immunosuppression, cardiovascular health and even cancer prevention; there has been an increased interest in vitamin D supplementation. Improper use may cause vitamin D intoxication but it is rare. Vitamin D intoxication may lead hypercalcemia, hypercalciuria, hyperphosphatemia, and also long-term soft tissue, vascular calcifications, nephrolithiasis. In this article, we present a 75-year-old woman with acute altered mental status after improper use of vitamin D for 2 weeks.

Keywords: Vitamin D, intoxication, acute altered mental status, elderly

GİRİŞ

D vitamini, yağda çözünen steroid yapıda, vücutta depolanabilen bir hormondur. Son yıllarda D vitamini ile immün sistem, kardiyovasküler sağlık ve hatta kanserin önlenmesi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar sonucu kullanımına olan ilgi artmıştır (1). D vitamininin olumlu olabilecek bu etkilerinin popülerite kazanması nedeniyle toplumda, hekim önerisi olmadan da kullanımların olduğu gözlenmektedir. Yanlış kullanımlar sonucu D vitamini intoksikasyonu gelişebilmektedir. Serum 25-OH-D vitamin düzeyinin 150 ng/ml'nin üzerinde olması D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilir. D vitamini intoksikasyonu, hiperkalsemi, hiperkalsüri, hiperfosfatemiye ve de uzun dönemde yumuşak doku, vasküler kalsifikasyonlar, nefrolitiazise neden olabilmektedir (2). Bu olgu sunumunda, yüksek dozda D vitamini kullanımına bağlı D vitamini intoksikasyonuna ikincil gelişen bir akut mental değişiklik olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

75 yaşında kadın hasta, yaklaşık bir haftadır olan uyku hali, kafa karışıklığı, huzursuzluk, bacaklarda güçsüzlük, denge bozukluğu ve sonrasında düşmesi üzerine yakınları tarafından acil servise getirilmiş. Acil serviste etiyolojide yer alabilecek serebrovasküler hadiseler ve travmaya ikincil intrakraniyal hadiselerin dışlanması için yapılan bilgisayarlı beyin tomografisi ve beyin diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme de jeneralize serebral atrofi ve kronik iskemik değişiklikler lehine bulgular izlendiği belirtilmiş. Öncesinde

poliklinik izlemimizde olan hasta, akut mental değişiklik nedeni ile tarafımıza konsülte edildi. Bilinen muhtemel Alzheimer hastalığı, esansiyel hipertansiyon ve osteoporoz tanıları vardı. Hasta akut mental değişiklik etiyolojisine yönelik tetkik ve tedavi planı ile servisimize yatırıldı. Servis kabulünde yapılan fizik muayenesinde hastanın bilinci açıktı, koopereydi ancak dikkatini sürdürmekte güçlük çekiyordu, yer-zaman-kişi oryantasyonu bozuktu, letarji halindeydi. Kan basıncı: 160/70 mmHg, Nabız: 67 atım/dk, Vücut sıcaklığı: 36,8 °C idi. Eşlik eden bilateral 1+ bilateral pretibial ödem ve derin tendon reflekslerinde azalma dışında sistem muayeneleri normaldi. Lokalize nörolojik defisiti yoktu. Enfeksiyon lehine bulgu saptanmadı. Hastanın 1 ay önce ve servis yatışında yapılan tetkikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastanın yatışında elektrokardiyografisinde kalp hızı 67/dk, sinüs ritmi, düzeltilmiş QT (QTc): 338 msn (kadınlar için normal 350-460 msn) saptandı (Fotoğraf-1). Hasta monitörize edildi. Günlük EKG takibi yapıldı. 1 ay önce idrar yolu enfeksiyonuna ikincil hipoaktif deliryum tanısı ile servisimizde yatırılarak tedavi almış olan hastanın o dönemde yapılan tetkikleri doğrultusunda tedavisi donepezil 10 mg/gün, memantin 20 mg/gün, essitalopram 10 mg/gün, amlodipin/valsartan 10/160 mg/gün, siyanokobalamin 1000 mg/ay, kolekalsiferol damla (50.000 IU/15mL) 35 damla/hafta olacak şekilde düzenlenmişti. Hasta yakınları hastanın güncel kullanmakta olduğu ilaçlara dair tekrar, daha detaylı sorgulandığında D vitamininin önerilen dozda kullanılmadığı, bir eczane çalışanının önerilen doz ile D vitamini

Tablo I. Hastanın 1 ay önce ve servis yatışında yapılan tetkik sonuçları ve referans aralığı

Laboratuvar parametresi	1 ay öncesi	Servis yatışında	Referans Aralık
BUN (mg/dL)	17.5	27.6	8-23
Kreatinin (mg/dL)	1.16	1.54	0.51-0.95
eGFR (CKD-EPI, mL/dk)	46	33	90
Sodyum (mmol/L)	141	136	135-145
Potasyum (mmol/L)	3.88	2.62	3.5-5.1
Albümin (g/dL)	3.26	3.13	3.5-5.1
Kalsiyum (mg/dL)	8.92	14.19	8.8-10.6
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9.51	14.88	8.8-10.6
Fosfor (mg/dL)	2.97	3.3	2.8-4.1
Magnezyum (mmol/L)	0.82	0.64	0.77-1.03
25-OH D Vitamin (ng/mL)	30.20	>150	>100 (Toksik düzey)
Parathormon (pg/mL)		15	12-88

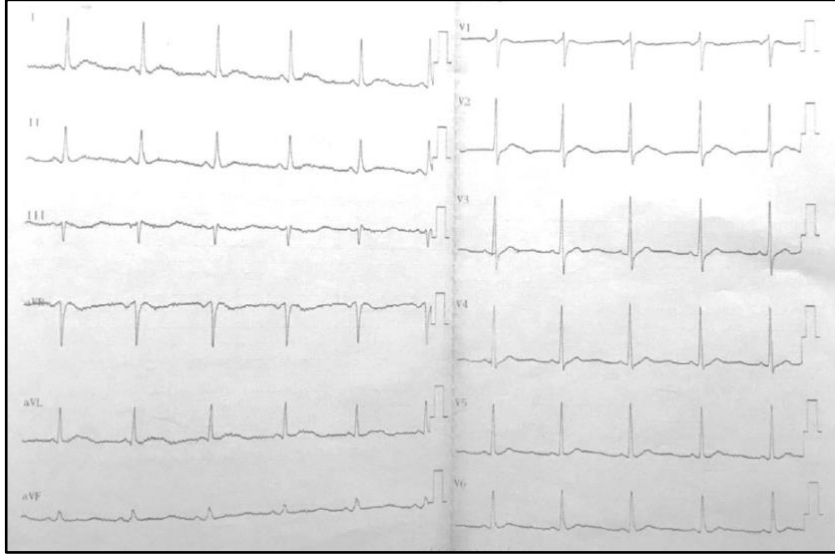
düzeylerinin yeterince yükselmeyeceğini söylemesi üzerine ilgili çalışanın önerisi doğrultusunda ampul formda D vitamininin (300,000 IU kolekalsiferol/1mL/ampul) 14 gün süreyle oral yoldan kullandığı öğrenildi. Hastanın serum 25-OH D Vitamin düzeyi >150 ng/ml saptandı. PTH düzeyi olağan sınırlarda saptandı.

Hiperkalsemi tedavisine yönelik hastaya intravenöz (IV) serum fizyolojik infüzyonu (75-100 cc/saat), aldığı-çıkardığı takibi ve vital bulguları doğrultusunda IV furosemid (20-60 mg/gün) uygulandı. IV potasyum ve magnezyum replasman tedavileri uygulandı. İntramüsküler kalsitonin (100 IU/8-12saat) 3 gün süreyle toplamda 500 IU, IV metilprednizolon (20-40 mg/gün) tedavisi uygulandı. Tedavinin 2. gününde hastanın düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 11.5 mg/dl'ye geriledi, hastanın letarji hali düzeldi ve hasta mobilize edildi. EKG'de QTc süresi 420msn olarak normal sınırlarda ölçüldü. Tedavinin 4.

gününde düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 11mg/dL'ye geriledi. 1 haftalık tedavinin ardından klinik tablosunda tam düzelme olan hasta ayaktan takip edilmek üzere, D vitamini kullanılmaması ve kalsiyum kısıtlı diyet önerisiyle taburcu edildi. 6 ay süreyle aralıklı poliklinik izlemlerinde D vitamin intoksikasyonu ilişkili klinik semptom ve bulguları tekrarlamadı, yapılan tetkiklerinde hiperkalsemi saptanmadı. D vitamini düzeyinin 3. ay sonra 148 ng/mL düzeyine, 6 ay sonra 68 ng/mL düzeyine gerilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

D vitamini eksikliği bir küresel sağlık sorunudur (3). D vitamini düzeyinin; 30 ng/ml'nin (75 nmol/L) üzerinde yeterli, 20 ile 30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasında yetersizlik, 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) altında eksiklik olduğu kabul edilmektedir (1). Güneş temasında azalma, ciltte D3 vitamin sentezinde azalma gibi nedenlerle ileri yaş, D vitamini eksikliği için risk faktörlerinden biridir. Güneş

Fotoğraf 1. Hastanın servise kabulünde elektrokardiyografisinde QTc süresinde kısalma izlenmektedir.

temasında azalma, ciltte D3 vitamin sentezinde azalma gibi nedenlerle ileri yaş, D vitamini eksikliği için risk faktörlerinden biridir. Son 20 yılda, D vitamini eksikliğinin obezite, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, otoinflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (1,4). Serum konsantrasyonunun 30 ng/mL altında olması ile denge problemleri, bozulmuş alt ekstremite fonksiyonu, yüksek düşme oranları, düşük kemik mineral dansitesi ve kas güçsüzlüğü arasında ilişki gösterilmiştir. Daha yüksek serum konsantrasyonlarında düşme sıklığında ve olumsuz sonuçlarında azalma gözlemlendiği belirtilmiştir (5). Gösterilen bu ilişkiler doğrultusunda D vitamininin önemi vurgulanmaya başlanmış ve eksikliği olan bireylerde replasman tedavileri yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, yanlış kullanımlara bağlı D vitamini intoksikasyonu olgularının yaşlı nüfusta da sayısı artmıştır (6). Yine de D vitamininin geniş terapötik indeksi nedeniyle D vitamini intoksikasyonu nadir görülmektedir (7,8). 25(OH)D vitamin düzeyinin >150 ng/ml

olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonu söz konusudur (2). D vitamini intoksikasyonu semptomlarının çoğundan hiperkalsemi sorumludur. Asemptomatik hiperkalsemi, erken toksisite bulgusudur. Daha ciddi D vitamini intoksikasyonu semptomatik ve asemptomatik hiperkalsemi ile prezente olabilmektedir (9,10). Akut toksisite bulgusu olarak hiperkalsemiye bağlı konfüzyon, poliüri, polidipsi, anoreksi, kusma ve kas güçsüzlüğü; kronik toksisitede ise nefrokalsinozis, kemik demineralizasyonu ve ağrı olabilir (11,12). Olgumuz ile benzer şekilde, ön planda akut mental değişiklik ile başvuru daha nadir görülmektedir (13,14). Artmış D vitamini düzeyleri ile serum total kalsiyum seviyeleri arasında ilişki olmayabileceği, toksik düzeye erişmeyen D vitamini seviyelerinde de D vitamini intoksikasyon klinik bulgularına rastlanabileceği de literatürde belirtilmiştir (8). Erişkinler için tolere edilebilir günlük vitamin D dozu 4000 IU olarak tanımlanmıştır. Ancak eksiklik durumlarında daha yüksek dozlara çıkılabilir (15).

Literatürde D vitamini intoksikasyonuna yol açan nedenler arasında D vitamini içeren preparatın üretim veya sunumunda hatalar, D vitamini katılmış süt ürünlerinin fazla kullanımı ile ilgili bildirimler olmakla beraber sıklıkla D vitamini preparatlarının uygun olmayan yüksek dozlarda kullanımına bağlı D vitamini intoksikasyonu olgularına rastlanmaktadır (8,13,16). Olgumuzda 2 haftada toplam 4.200.000 IU kolekalsiferol kullanımı olduğu görülmektedir. Toksikiteye yol açabilecek günlük D vitamini alımının üst limiti kesin olarak bilinmemekle beraber tahmin edilen dozun en az 1 ay süreyle günde >100.000 IU oral D vitamini kullanımı olduğu belirtilmiştir (17). Özellikle kırılğan yaşlılar, homeostaz kaybı, fizyolojik rezerv azalması gibi nedenlerle ilaç yan etkilerine daha duyarlıdır. D vitamini kullanan yaşlıların tedavilerine uyumlarının her vizitte değerlendirilmesi, açıklanamayan ve ilgili olabilecek yakınma veya semptomlarda D vitamini intoksikasyonunun akla gelmesi faydalı olabilir (8). Son yıllarda kılavuzlar 65 yaş üstü bireyleri de D vitamini tedavisi sırasında monitörizasyon yapılması ve dikkatli takibi gereken özel popülasyon grupları arasına almıştır (18). Tedavi başlanırken, D vitamininin ülkemizde oral formlarının 50.000 IU/15mL, 150.000 IU/10mL ve 300.000 IU/mL şeklinde değişkenlik gösteren preparatlarla sunulduğunun akılda tutulması ve hastaya başlanan tedavi dozu konusunda hastanın bilgilendirilmesi yanlış dozda kullanım riskini azaltabilir.

D vitamini takviyelerine bağlı D vitamini intoksikasyonu literatürde nadir olarak bildirilmiştir. Ancak bu preparatların kullanımının popülarite kazanmasının da etkisi ile hekim önerisi olmadan veya yanlış kullanımı sonucu olumsuz sonuçlara neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Özellikle kırılğan yaşlı erişkinler bu yan etkilere daha da duyarlıdır. Hastaların tedavi başlanmadan önce serum 25(OH)D vitamin ve kalsiyum/fosfor düzeylerinin belirlenmesi, gereğinde aralıklı olarak kontrol edilmesi, poliklinik vizitlerinde periyodik olarak doğru kullanıma yönelik sorgulanması ve bilinçlendirilmesi faydalı olacaktır. Vitamin takviyelerinin, hekim önerisi ile uygun dozda kullanımı konusunda toplumun da bilgilendirilmesinde fayda vardır. Ayrıca acil servise poliüri, bulantı, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve ensefalopati ile getirilen bir yaşlıda ilaç kullanımlarının sorgulanması, D vitamini intoksikasyonunun akılda bulundurulması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, intoksikasyon, akut mental değişiklik, yaşlı

KAYNAKLAR

1. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Annals of Epidemiology*. 2009; 19(2):73-8.
2. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. In: *Mayo Clinic Proceedings*. 2013; 88 (7); 720-55.
3. Sahota O. Understanding vitamin D deficiency. *Age and Ageing*. 2014; 43(5): 589-91.
4. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*. 2010; 10 (4): 482-96.
5. Recommendations abstracted from the american geriatrics society consensus statement on vitamin D for prevention of

- falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(1): 147-52.
6. Pérez-Barríos C, Hernández-Álvarez E, Blanco-Navarro I, Pérez-Sacristán B, Granado-Lorencio F. Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clin Nutr.* 2016; 35(6): 1354-1358.
 7. Koul PA, Ahmad SH, Ahmad F, Jan RA, Shah SU, Khan UH. Vitamin D toxicity in adults: A case series from an area with endemic Hypovitaminosis D. *Oman Med J.* 2011; 26(3): 201-4.
 8. Lee JP, Tansey M, Jetton JG, Krasowski MD. Vitamin D Toxicity: A 16-Year Retrospective Study at an Academic Medical Center. *Lab Med.* 2018; 49(2): 123-129.
 9. Melmed S, Polonsky SK, Larsen PR. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: *Williams Textbook of Endocrinology.* 2016; 1253-1322.
 10. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. 324-30 p.
 11. Wang C. Role of vitamin D in cardiometabolic diseases. *Journal of Diabetes Research.* 2013; 2013:243934.
 12. Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of Vitamin D in Cardiovascular Health. *Am J Cardiol.* 2010; 106(6): 798-805.
 13. Klontz KC, Acheson DW. Dietary Supplement–Induced Vitamin D Intoxication. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 308-9.
 14. Herrera Martinez A, Vinals Torras M, Munoz Jimenez MC, Arenas de Larriva AP, Molina Puerta MJ, Manzano Garcia G, et al. Metabolic encephalopathy secondary to vitamin D intoxication. *Nutr Hosp.* 2014; 31(3):1449–51.
 15. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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(1): 53-8.
 16. Kaptein S, Risselada AJ, Boerma EC, Egbers PHM, Nieboer P. Life-threatening complications of vitamin D intoxication due to over-the-counter supplements. *Clin Toxicol.* 2010; 48(5): 460-2.
 17. 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. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2011; 96(12): 3603-8.
 18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Public health guideline on vitamin D – Supplement use in specific population groups, 2014 (last updated August 2017)