

Maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbet: nasıl önlenbilir?

Gül Yeşiltepe-Mutlu¹, Elif Özsu¹, Meral Oruç¹, Filiz Mine Çizmecioğlu², Şükrü Hatun³

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Yeşiltepe-Mutlu G, Özsu E, Oruç M, Çizmecioğlu FM, Hatun Ş. (Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Koceali, Turkey). Hypocalcemic seizure due to maternal vitamin D deficiency: how can it be prevented? Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 79-82.

Vitamin D deficiency and rickets remain important for the evaluation of neonatal and infantile hypocalcemia; however, physicians sometimes experience difficulties in the differential diagnosis. Vitamin D deficiency can present with hypocalcemia and sometimes hyperphosphatemia due to the inadequate response of parathyroid hormone (PTH) to hypocalcemia during the neonatal period. Herein, a case who was admitted with seizure (hypocalcemic) at 8 days of age and diagnosed as congenital rickets is reported. Vitamin D deficiency should be considered primarily in the differential diagnosis of neonatal hypocalcemia, particularly in those areas where maternal vitamin D deficiency is common. Hypocalcemia due to congenital rickets can be prevented with adequate vitamin D supplementation during pregnancy.

Key words: maternal vitamin D deficiency, congenital rickets, neonatal hypocalcemia, hyperphosphatemia.

ÖZET: Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde hipokalsemi değerlendirmesinde D vitamini eksikliği ve rikets önemini korurken zaman zaman ayırıcı tanı güçlüğü yaşanmaktadır. Bu dönemde D vitamini yetersizliği, hipokalsemiye parathormon cevabının yetersiz oluşu nedeniyle sıklıkla hipokalsemi ve bazen de hiperfosfatemiyle karşımıza çıkabilir. Bu yazıda sekiz günlükken hipokalsemik nöbetle getirilen ve konjenital rikets tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Maternal D vitamini eksikliğinin sık olduğu bölgelerde neonatal hipokalsemi ayırıcı tanısında D vitamini eksikliği öncelikle düşünülmelidir. Konjenital riketse bağlı hipokalsemi ancak gebelik döneminde yeterli D vitamini suplementasyonu ile önlenir.

Anahtar kelimeler: maternal D vitamini eksikliği, konjenital rikets, neonatal hipokalsemi, hiperfosfatemi.

D vitamini eksikliğine bağlı klinik problemler (rikets ve osteomalazi) halk sağlığındaki gelişmelere rağmen günümüzde de önemini korumaktadır. Yenidoğan döneminde görülen rikets vakalarında klinik ve radyolojik bulgular belirsiz olabilmekte ve vakalar sadece hipokalsemi ile (bazen de hipokalsemik nöbetle) getirilmektedir. Bu dönemde hipokalseminin ayırıcı tanısında rikets halen önemini korumaktadır. Son zamanlarda farklı ülkelerde doğurganlık çağındaki kadınlarda, gebelerde ve emziren annelerde D vitamini eksikliğinin sık görüldüğüne ve bu durumun hem anneler hem de bebekler için önemli riskler yarattığına

ilişkin raporlar yayınlanmaktadır.¹⁻⁴ Maternal D vitamini eksikliği yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve rikets için en önemli risk faktörüdür. Umbilikal kordon D vitamini düzeyi, maternal D vitamini durumu [serum 25(OH)D vitamini düzeyi] ile yakından ilişkilidir⁵.

Konjenital rikets olgularında, klasik rikets olgularının laboratuvar bulgularından farklı olarak hipofosfateminin yanı sıra normofosfatemi, hatta hiperfosfatemi de hipokalsemiye eşlik edebilir⁶. Bu durum zaman zaman ayırıcı tanıda güçlük yaşanmasına

yol açabilir. Aşağıdaki olgu bu güçlüğü yeniden hatırlatmak ve maternal D vitamini yetersizliğinin yeni doğan üzerindeki etkilerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Sekiz günlük erkek bebek kollarda ve bacaklarda kasılma şikayetiyle getirildi. Bu kasılmaların iki gün önce başladığı, başlangıçta birkaç saniye sürmesine rağmen son gün süresinin uzadığı ve sıklığının arttığı öğrenildi. Özgeçmişinde annesinin gebeliği boyunca düzenli olarak kontrollerinin yapıldığı, yaygın eklem ve kas ağrıları dışında bir sağlık problemi olmadığı, bebeğin normal spontan vajinal yolla, zamanında, 3400 gr ağırlığında doğduğu, doğar doğmaz ağladığı ve doğum sonrası herhangi bir sorun olmadığı belirtildi. Anne ile baba arasında akrabalık bulunmuyordu ve ailenin ilk çocuğu idi.

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3600 gr, boyu 51.5 cm, baş çevresi 36.5 cm idi. Genel durumu iyi, aktivite ve tonusu normaldi. Yenidoğan refleksleri canlıydı. Ön fontaneli 2x3 cm idi ve normal bombelikteydi. Sistem muayeneleri doğaldı ve herhangi bir dismorfik bulgusu yoktu.

Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı normaldi; serum kalsiyum 5.7 mg/dl, albümin 3.2 gr/dl, fosfor 8.6 mg/dl, magnezyum 2.1 mg/dl, ALP 421 U/L olarak saptandı. Hipokalsemi etiyojisine yönelik olarak bakılan parathormon (PTH) düzeyi 55 pg/ml iken 25 (OH)D düzeyi 3.3 ng/ml idi. Eş zamanlı olarak bakılan annenin serum kalsiyum düzeyi 9.3 mg/dl, fosfor 4.5 mg/dl, ALP 128 U/L iken PTH 235.8 pg/ml, 25(OH)D düzeyi ise 1.1 ng/ml idi (Tablo I). El-bilek grafisinde aktif rikets bulgusuna rastlanmadı.

Örtülü giyim tarzına sahip olan anneden alınan öykü irdelendiğinde gebeliği boyunca çok az güneş ışığı ile karşılaştığı, gebelik süresinin büyük kısmını ev içerisinde geçirdiği ancak doktorunun önerisine uygun olarak multivitamin preparatı kullandığı öğrenildi.

Bu laboratuvar bulguları ile konjenital rikets tanısı aldı. İntravenöz kalsiyum tedavisi ile iki gün sonra kalsiyum düzeyi normale döndü ve oral kalsiyum ile devam edildi. Bebeğe 10000 U/kg D vitamini, annesine de 600.000 U D vitamini ağızdan bölünmüş dozlarda verildi. İzlemede hipokalsemi düzelen hastamızın PTH düzeyi de normal sınırlarda ölçüldü (kontrol laboratuvar bulguları serum kalsiyum 8.2 mg/dl, eş zamanlı fosfor 6.1 mg/dl, ALP 417 U/L, PTH 55.3 pg/ml idi).

Tartışma

Neonatal hipokalsemi en sık karşılaşılan hipokalsemi tablolarından biridir. Yaşamın ilk üç gününde meydana gelen erken tip ve 5-7. günden sonra görülen geç tip olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Erken neonatal hipokalsemi tüm yenidoğanlarda görülen fizyolojik kalsiyum düşüşüyle ilgili olabileceği gibi prematürite, doğum asfiksisi, maternal diyabet, hipoparatiroidi, maternal hiperparatiroidi nedeniyle de görülebilir. Geç neonatal hipokalsemi ise genellikle yüksek fosfat içerikli sütle beslenme, magnezyum yetersizliği, maternal D vitamini yetersizliği, hipoparatiroidi nedeniyle ortaya çıkmakta ve erken tipe göre daha seyrek görülmektedir⁷.

Sunduğumuz hasta sekiz günlükken getirilmiş ve şikayetlerinin de 6-7 günlükken başlamış olması nedeniyle geç neonatal hipokalsemi açısından ayırıcı tanıya gidildi. Hipokalsemiye hiperfosfateminin de eşlik etmesi nedeniyle hipoparatiroidiyi dışlamak amacıyla bakılan PTH düzeyi normal sınırlardaydı. 25(OH)D düzeyi 3.3 ng/ml olan olgunun annesinin de 25(OH)D düzeyi 1.1 ng/ml olup her ikisi de (Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesi tarafından düzenlenen 25(OH)D düzeyine göre D vitamini durumunu gösteren Tablo II'ye göre) ağır D vitamini eksikliği ile uyumlu idi.

Erken bebeklik döneminde D vitamini kaynakları plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk

Tablo I. Bebeğin ve annesinin laboratuvar bulguları.

	Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	Magnezyum (mg/dl)	ALP (U/L)	PTH (pg/ml)	25(OH)D (ng/ml)
Bebek	5.7	8.6	2.1	421	55.0	3.3
Anne	9.3	4.5	2.9	128	235.8	1.1

Tablo II. 25(OH)D düzeyine göre vitamin D durumu.

Vitamin D durumu	25(OH)D nmol/L1 (ng/ml)
Ağır eksiklik	≤12.5 (5)
Eksiklik	≤37.5 (15)
Yetersizlik	37.5-50 (15-20)
Yeterlilik	50-250 (20-100)
Fazlalık	>250 (100)
İntoksikasyon	>375 (150)

sekiz haftasında bebeklerin serum 25(OH)D düzeyleri annelerinkine ile doğru orantılıdır. Birçok farklı ülkede yapılmış çalışmalar anne ile bebek 25(OH)D düzeyi arasındaki ilişkiyi doğrulamakta ve bu çalışmalar erken süt çocukluğunda görülen D vitamini yetersizliğinin intrauterin dönemde başladığını göstermektedir^{8,9-15}. Anne kanı ile anne sütü D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki de göz önüne alındığında yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliği için en önemli risk faktörünün maternal D vitamini yetersizliği olduğu görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda düşük 25(OH)D düzeyi için en önemli risk faktörünün anne 25(OH)D düzeyinin <10 ng/ml olması (OR = 15.2, p = 0.02) gösterilmiştir¹⁶.

Son zamanlarda farklı ülkelerdeki doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelerde D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü bildirilmekte ve ülkemizde de maternal D vitamini eksikliği sık görülmekte olup ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır¹⁻⁴. Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalar anne ve bebeklerin büyük ölçüde D vitamininden fakir bir yaşam sürdürdüklerini ve bunun da erken bebeklik döneminde riketsle sonuçlandığını ortaya koymaktadır¹⁷⁻²⁰.

Yenidoğan döneminde ve erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin birinci evresinden [25(OH)D düzeyinin ve intestinal kalsiyum ve fosfor emiliminin azaldığı dönem] ikinci evreye [PTH ve 1,25(OH)₂ etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile serum kalsiyumunun normalize edildiği dönem] geçiş gecikebilir. Bu nedenle bu vakalar hipokalsemi ile başvurabilmektedir. Yenidoğan döneminde PTH yanıtının immatür oluşu nedeniyle renal fosfor atılımı düşüktür; bu nedenle normofosfatemi ve hiperfosfatemi görülmesi şaşırtıcı değildir. Nitekim, 42

erken dönem rikets vakasının incelendiği bir çalışmada vakaların %35'inin başlangıçta hiperfosfatemik olduğu saptanmıştır²¹. D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerde neonatal hipokalsemi, beraberinde hiperfosfatemi bulunsa bile öncelikle D vitamini yetersizliğini düşündürmeli, ancak hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm ile de ayırıcı tanı yapılmalıdır²². Hastamızın izlemde hipokalsemisinin düzelmesi, fosfor düzeyinin düşmesi, PTH düzeyinin normal sınırlarda gitmesi nedeniyle hipoparatiroidi/psödohipoparatiroidi tanılarını dışlanırken, getirildiği sırada hipokalsemiye eşlik eden hiperfosfateminin yetersiz PTH yanıtına bağlı olduğu düşünüldü.

Maternal D vitamini yetersizliği dini ve kültürel nedenlerle örtülü giyim tarzına sahip olan ve gündüz zamanını ev içinde geçiren kadınlarda daha sık görülmektedir. Gebelik döneminde uygulanan günlük 400 U D vitamini replasmanının anne ve dolayısıyla yenidoğandaki D vitamini düzeyini istenen düzeyde tutmakta yetersiz olduğu bazı çalışmalar ile ortaya konmuştur^{8,23}. Maternal D vitamini yetersizliğini ve infantil riketsi önlemek için ülkemizde uygulanan her bebeğe ücretsiz D vitamini kampanyasının gebeleri de kapsayacak şekilde genişletilmesine ve gebelere daha yüksek dozda D vitamini verilmesi uygulanmasına (>1000 IU/gün) ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1856-1862.
2. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM, Khan BA. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 23-28.
3. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE, et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 373-378.
4. Marshal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 931-935.
5. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, Koivula T, Visakorpi J. Maternal compared with vitamin D supplementation. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1159-1163.

6. Ramavat LG. Vitamin D deficiency at birth in Kuwait. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 37-43.
7. Atabek ME, Pirgon E. Çocuklarda hipokalsemiye yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Dergisi* 2006; 10: 101-107.
8. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717-726.
9. Dawodu A, Agarwal M, Patel M, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D and calcium homeostasis in the United Arab Emirates mothers and neonates: a preliminary report. *Middle East Paediatr* 1997; 2: 9-12.
10. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, Claris O, Chappuis MC, Salle BL. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90: 577-579.
11. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1060-1064.
12. Hollis BW, Pittard WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 652-657.
13. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D [review]. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(Suppl): 1748-1751.
14. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 337-342.
15. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137: 447-452.
16. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breastfed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
17. Hasanoğlu A, Özalp I, Özsoylu Ş. 25 hydroxyvitamin D₃ concentrations in maternal and cord blood at delivery. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1981; 24: 207-214.
18. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-177.
19. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315-320.
20. Ergur AT, Merih Berberoglu M, Atasay B, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 266-269.
21. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr* 2005; 135: 279-282.
22. Srivastava T, Alon US. Stage-I vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism type II. *Clin Pediatr* 2002; 41: 263-268.
23. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1980; 5: 11-14.