

KALSIYUM VE KEMİK METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Bu kitapta yayınlanan yazıların her türlü yayın hakkı KATKI PEDIATRİ DERGİSİ'ne aittir. Yazıların bilimsel içeriğinden yazar(lar) sorumludur. İçindeki yazıların tamamı veya herhangi bir parçası Katkı Pediatri Dergisi Yayın Kurulu'ndan izin alınmadıkça başkalarının yayımlanamaz, çoğaltılamaz.

Web://<http://www.pediatric.hacettepe.edu.tr>
e-mail: pedbas@hacettepe.edu.tr

KATKI Pediatri Dergisi

Yıl: 2017 • Sayı: 2 • Ay: Mart - Nisan

YAYIN SAHİBİ

**Hacettepe Pediatri Eğitimi Geliştirme ve Destekleme Derneği adına
Prof. Dr. Gülsev Kale**

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev Kale

YAYIN İDARE MERKEZİ ADRESİ

**Ali Suavi Sok. 23/64 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312 232 44 25**

YAYININ TÜRÜ

Yerel süreli yayın

YAYIN ŞEKLİ

2 Aylık - Türkçe

BASIM

**Alp Ofset Matbaacılık Mak. San. ve Tic. Ltd. Şti
Ali Suavi Sok No: 60 Maltepe / Ankara
Tel: 0-312-230 09 97**

BASIM TARİHİ / YERİ

Kasım 2017 / ANKARA

KATKI

Pediatric Dergisi

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü yayınıdır*

CİLT: 38 SAYI: 2 YIL: 2017

EDİTÖR

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

SAYI EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞIHOĞLU

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Dr. Ali DÜZOVA

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

YÜRÜTME KURULU

Dr. Dicle CANORUÇ

Dr. İrem İYİGÜN

Dr. Mustafa Şenol AKIN

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. Gülsev KALE

Prof. Dr. Alev ÖZÖN

Prof. Dr. Hasan ÖZEN

Prof. Benan BAYRAKÇI

Doç. Dr. Bülent ŞEKEREL

Prof. Dr. Canan AKYÜZ

Prof. Dr. Fatma GÜMRÜK

Doç. Dr. İlhan TEZCAN

Prof. Dr. Dilek YALNIZOĞLU

Prof. Dr. Elif N. ÖZMERT

Prof. Dr. Gülen Eda UTİNE

Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Prof. Dr. Mehmet CEYHAN

Prof. Dr. Murat YURDAKÖK

Prof. Dr. Orhan DERMAN

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU

Prof. Dr. Seza ÖZEN

Prof. Dr. Dursun ALEHAN

Prof. Dr. Şafak GÜÇER

Prof. Dr. Turgay COŞKUN

Prof. Dr. Deniz Doğru ERSÖZ

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Prof. Dr. Gülsev KALE

İçindekiler

Kalsiyum-Fosfor Metabolizması ve

Kemik Döngüsü 5

Dr. Doğuş VURALLI

Dr. Alev ÖZÖN

Hipokalsemiye Yaklaşım 13

Dr. Doğuş VURALLI

Hipoparatiroidi..... 27

Dr. Ayfer ALİKAŞIHOĞLU

Raşitizm 39

Dr. Nurgün KANDEMİR

Hiperkalsemi 53

Dr. S. Dicle CANORUÇ

Dr. Ayfer ALİKAŞIHOĞLU

Yenidoğanda Kalsiyum-Fosfat

Metabolizması Bozuklukları 69

Dr. Mustafa Şenol AKIN

Dr. E. Nazlı GÖNÇ

Hereditör Hiperfosfatasya

(Juvenil Paget Hastalığı)..... 87

Dr. İrem İYİGÜN

Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ

Hipofosfatasya..... 93

Dr. İrem İYİGÜN

Dr. Zeynep Alev ÖZÖN

Çocuk ve Ergenlerde Osteoporoz;

Etyoloji, Tanısal Yaklaşım ve Tedavi 105

Dr. Nurgün KANDEMİR

ISSN 1300 - 4336

KALSIYUM-FOSFOR METABOLİZMASI VE KEMİK DÖNGÜSÜ

Dr. Doğuş VURALLI*, Dr. Alev ÖZÖN**

Kalsiyum ve fosfor organizmada önemli görevleri olan minerallerdir. Kalsiyum hücre içi sinyal iletimi, sinirsel ileti, kas kasılması, hücre zarı bütünlüğü ve fonksiyonu, hücrel enzimatik ve sekretuar aktivite, hücre farklılaşması, kemik mineralizasyonu ve pıhtılaşma gibi birçok süreçte yer alan önemli bir mineraldir. Organizmada bulunan kalsiyumun tamamına yakını (%99) kemik dokusunda yer alır, buna karşılık vücudumuzdaki kalsiyumun ancak %1'i serumda bulunur. Serumdaki kalsiyumun %40'ı albumine bağlı, %15'i fosfat, sitrat, sülfat, laktat gibi anyonlara bağlı esterler biçiminde, %45'i ise aktif halini oluşturan iyonize kalsiyum biçimindedir.

Fosfor, enerji molekülü olan ATP'nin önemli bir yapı taşıdır. Çok sayıda enzimin aktif bölgesinde bulunur ya da aktif hale gelmesinde rolü vardır, ayrıca protein fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alır. Organizmadaki fosfatın %85'i hidroksiapatit olarak kemikte depolanmıştır. Kalan kısmı ise hücre içi, interstisyel sıvı ve serumda bulunur. Hücre içindeki fosfor sitozolde, inorganik fosfat esterleri şeklinde mitokondride ayrıca hücre zarı fosfolipidlerinin yapısındadır. İnterstisyel sıvı ve serumdaki fosfor ise serbest anyonlar (HPO_4^{2-} veya H_2PO_4^-) şeklinde, proteinlere bağlı ya da kalsiyum, magnezyum, sodyum ile birleşik haldedir.

* Yardımcı Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Çocukluk çağında bir yaşından itibaren normal total kalsiyum düzeyi 8.5-10.5 mg/dl (2.12-2.62 mmol/L), iyonize kalsiyum düzeyi ise 4.65-5.25 mg/dl (1.2-1.3 mmol/L)'dir. Serum fosfat düzeyi ise bebeklerde ve erken çocukluk döneminde 4-7 mg/dl iken daha sonraki yaşlarda 2.5-4.5 mg/dl'e iner. Yaş gruplarına göre önerilen günlük kalsiyum gereksinimi doğumdan sonraki ilk 6 ay 400 mg/gün, 6-12 ay arası 600 mg/gün, 1-5 yaş arası 800 mg/gün, 6-10 yaş arası 800-1200 mg/gün, ergenlik döneminde 1200-1500 mg/gün'dür.

Vücutta kalsiyum ve fosfor dengesi son derece önemlidir. Organizmadaki kalsiyum ve fosfatın sadece çok küçük bir bölümü serumda olmakla birlikte bu iki mineralin önemli işlevlerinden serumdaki Ca ve P düzeyi sorumludur. Paratiroid hormonu (PTH) ve kalsitriol (1,25-dihidroksi D vitamini) kalsiyumun bağırsaktan emilimini, kemik yapım ve yıkım döngüsünü, böbreklerden atılımını kontrol ederek serum kalsiyum düzeyini normal ve dar bir aralıkta tutarlar. Fosfor düzeyi ise PTH tarafından kontrol edilmektedir. Ayrıca fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) ve *Klotho* geni tarafından kodlanan protein, fosforun böbreklerden atılımını kontrol ederek serum inorganik fosfor düzeyinin düzenlenmesinde rol oynar. *Klotho* geni pek çok dokuda ifade edilen bir protein kodlamaktadır. Bu protein böbrek tübüllerinde fosfor geri emilimini sağlayan taşıyıcı protein NaPi2a'nın glikozil bağlarından ayrılması ve etkisiz hale gelmesine yol açarak böbrek tübüllerinden P atılımını doğrudan artırdığı gibi aynı zamanda FGF23 kofaktörü olarak da fosfor atılımının artmasına yol açabilmektedir.

Kalsiyum Dengesi

Kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimi: Besinlerle alınan kalsiyum başlıca iki mekanizma ile emilir. Bunlardan birincisi duodenum ve proksimal jejunumda hücreden geçişle (transsellüler) gerçekleşir. Kalsiyum, duodenum ve jejunum epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan geçici reseptör potansiyel vanilloid 6 (transient receptor potential vanilloid 6-TRPV6) kanalı aracılığıyla aktif taşınır. İkinci yol ise tüm bağırsak boyunca hücreler arasında (parasellüler) gerçekleşen kalsiyum geçişidir. Besinle alınan sodyum, potasyum ve klorun hepsi bağırsaktan emilirken, diyetdeki kalsiyum ve fosfo-

run hepsi tam olarak emilmez. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi bağırsaktan kalsiyum Emilimi için aktif D vitamini (kalsitriol) gereklidir. Diğeri ise kalsiyumun bağırsak lümeninde bazı anyonlarla birleşerek kalsiyum fosfat ve kalsiyum okzalat gibi çözünmeyen o nedenle emilemeyen tuzlar oluşturmaktadır. Erişkin bireylerde besinlerle alınan 1000 mg kalsiyumun ancak 400-500 mg'ı emilebilir. 300 mg kalsiyum ise öğütücü sekresyonlarla gaytaya kaybedilir ve sonuç olarak net 100-200 mg kalsiyum emilmiş olur.

Kemik döngüsü: Vücut kalsiyum ve fosforunun çoğu kemikte hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristalleri şeklinde bulunur. Hidroksiapatit serum iyonize kalsiyum düzeyini normal sınırlar içinde tutacak şekilde bir kalsiyum rezervuarı olarak görev yapar. Bu görevi osteoblast ve osteoklastların aktivitesi aracılığıyla, PTH ve kalsitriol gibi çeşitli hormon ve proteinlerin düzenlenmesi ile yapar.

Böbreklerin kalsiyum dengesindeki rolü: Böbrek glomerüllerinden yalnız iyonize (serbest, proteine bağlı olmayan) kalsiyum filtre edilir ve bunun %97-99'u nefronun diğer bölümlerinden geri emilir. Filtre edilen kalsiyumun %70'i proksimal tübülde sodyum ile birlikte pasif olarak geri emilirken, yaklaşık %20'si Henle'nin çıkan kalın kolundan pasif olarak hücreler arası yoldan geri emilir. Hücrelerarası geri emilim büyük ölçüde potasyum, daha az oranda da sodyumun Henlenin kalın kolundaki hücrelerinden lümeneye geri atılımı ile oluşan lümen içi pozitif potansiyele bağlıdır. Filtratta geriye kalan kalsiyumun geri Emilimi ise distal nefronda hücre içinden geçerek gerçekleşir. Daha proksimal nefron segmentlerinde gerçekleşen pasif geri emilime karşın distal kısımdaki kalsiyum geri Emilimi aktif taşıma ile gerçekleşir. Hastalık durumlarında görülen kalsiyum dengesizliklerinden genellikle distal nefron geri Emilimindeki bozukluklar sorumludur. Kalsiyumun distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı kanallardan hücresel taşınması tübül hücrelerinin apikal membranında bulunan geçici reseptör potansiyel vanilloid 5 (transient receptor potential vanilloid 5-TRPV5) kanalı ile gerçekleşir. Hücre içine giren kalsiyum "calbindin-D28K" proteine bağlanır ve bu protein kalsiyumun bazolateral yüzeye taşınmasına yardım eder. Kalsiyum bu yüzeyden NCX1 (3Na/Ca değiştiricisi) ve PMCA1b (Ca-ATPaz) isimli iki kanal aracılığıyla dolaşıma geçer.

Serum Kalsiyum Düzeyinin Sağlanması

Serum kalsiyum düzeyi PTH, D vitamini, FGF-23, kalsitonin ve östrojen gibi birçok hormonun etkisi altındadır (Tablo 1).

Tablo 1. Kalsiyum ve fosfor homeostazında görev alan hormonlar ve etkileri

	D vitamini	PTH	Kalsitonin
Kemik	• Osteoid dokunun mineralizasyonunu artırır • Yüksek dozda rezorpsiyona neden olur	• Rezorpsiyonu artırır	• Rezorpsiyonu azaltır
Böbrek	• Kalsiyum ve fosfor atılımını azaltır	• Kalsiyum atılımını azaltır • Fosfor atılımını artırır • 1,25-dihidroksi D vitamini yapımını artırır	• Kalsiyum atılımını artırır • Fosfor atılımını artırır
Gastrointestinal sistem	• Kalsiyum ve fosfor emilimini artırır	• Kalsiyum ve fosfor emilimini artırır	• Kalsiyum ve fosfor emilimini azaltır

Paratiroid hormon (PTH): PTH paratiroid bezinden salgılanan bir polipeptid-dir. Serum iyonize kalsiyum düzeyi azaldığında salgılanır. Kalsiyum düzeyindeki değişiklikler paratiroid bezi hücrelerinin yüzeyinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptörler (CaSR) tarafından tanınır ve PTH salınımında uygun değişiklikler gerçekleşir. Paratiroid bezlerde bulunan bu reseptörler serumdaki iyonize kalsiyum düzeyini hissederek PTH salınımını, böbrek tübüllerindeki reseptörler de böbrekten kalsiyum atılımını düzenlemektedir. Serum iyonize kalsiyum düzeyindeki artma da CaSR aracılığı ile PTH'nın sentez ve salgılanmasını baskılar. Distal böbrek tübüllerindeki CaSR etkinleştğinde de glomerülden süzülen kalsiyumun geri emilimi azalır ve idrarla kalsiyum atılımı artar. Serum kalsiyum düzeylerindeki bireyler arası farkların CaSR polimorfizmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörde işlev kaybına yol açan mutasyonlar, CaSR'i aktive etmek ve PTH salınımını baskılamak için normalde gerekenden daha yüksek düzeyde serum kalsiyum düzeyi gerektirdiğinden hiperkalsemiye yol açar (ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi). Bu

reseptördeki işlev kazandırıcı mutasyonlar da ailevi hiperkalsiürik hipokalsemiye neden olur.

PTH serum kalsiyumunu bağırsaklardan emilimi artırarak, kemik rezorbsiyonuna yol açarak ve böbreklerden kalsiyumun geri emilimini artırarak düzenler. Ayrıca böbreklerde kalsitriol oluşumunu artırır; kalsitriol ise bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. İskeletten kalsiyum mobilizasyonu ise iki şekilde gerçekleşir. İlki, PTH uyarısı ile mevcut kalsiyum depolarının mobilize olması, ikincisi ise PTH'ın osteoklastlara doğrudan bağlanarak kemik rezorbsiyonunun uyarılmasıdır. Böbreklerde ise adenilat siklazı aktive ederek ve siklik AMP düzeyini artırarak distal nefrondan kalsiyum geri emilimini artırır. Bunun için siklik AMP artışıyla protein kinaz A uyarılır ve TRPV5'i fosforile ederek aktifleştirir; sonuç olarak distal nefron tübül hücrelerinden kalsiyum taşınması artar. PTH distal nefronda ayrıca kalsiyum taşıyıcı proteinlerin (TRPV5, kalbindin-D28K, NCX1, PMCA1b) ifadesini de (ekspresyon) artırır.

Yukarıda belirtilen süreçlerle serum iyonize kalsiyum düzeyi arttığında PTH düzeyini baskılayıcı geri besleme yine paratiroid bezinde CaSR'lerinin artan kalsiyumla uyarılması sayesinde gerçekleşir. Kalsitriol düzeyindeki artış da PTH yapımı ve salınımını azaltır.

D vitamini: D3 vitamini (kolekalsiferol) yağda çözünen bir steroiddir ve deride ultraviyole maruziyeti ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Kolekalsiferol karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25. pozisyonunda hidroksillenir; böylece 25-hidroksi D vitamini (kalsidiol) oluşur. Böbrekte kalsidiol ya 1-alfa-hidroksilaz yolu ile aktif D vitamini biçimi olan kalsitriole (1,25-dihidroksi D vitamini) veya 24-alfa-hidroksilaz yolu ile inaktif metabolit olan 24,25-dihidroksi D vitaminine dönüştürülür. Kalsitriol böbrekler dışında interferon gamma aracılığıyla aktive olmuş makrofajlar ve timik kökenli lenfositlerde de sentez edilebilir. Sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklar ve lenfomada böbrek dışı kalsitriol yapımı artarak bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırıp hiperkalsemiye neden olabilir.

Kalsitriol gastrointestinal kanal, kemik ve böbrek üzerindeki etkileriyle serum kalsiyum düzeyini artırır. Kalsitriolün bağırsaklarda ana etkileri *TRPV6* gen ifadesini artırarak hücre içinden kalsiyum emilimini ve *PMCA1b* gen ifadesini artırarak bazolateral membrandan kalsiyumun dolaşıma geçişini ar-

tırmaktır. Kalsitriolün insanda kemik rezorbsiyonundaki etkisi açık değildir. Hayvanlarda ise kalsiyum alımı kısıtlanarak kalsiyum dengesi negatif yöne döndürüldüğünde kalsitriol, osteoblast ve osteoklastlara bağlanır ve güçlü bir mineralizasyon inhibitörü olan pirofosfat düzeyini artırarak iskelet depolarından dolaşıma kalsiyum geçişini artırır. Böbreklerde kalsitriol *TRPV5* ve *kalbindin-D28k* gen ifadesini artırarak distal kıvrımlı ve toplayıcı tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırır.

Serumda aktif D vitamini-kalsitriol düzeyi, PTH, serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri ile FGF-23 tarafından düzenlenir. Serum iyonize kalsiyum düzeyi düştüğünde PTH 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini artırarak kalsitriol yapımını artırır. Kalsitriol paratiroid bez üzerinde negatif etki göstererek PTH yapım ve salınımını azaltır. PTH'deki azalma böbreklerden kalsiyum geri emilimi ile kalsidiolün kalsitriole dönüşümünde azalmaya neden olur. Ayrıca kalsitriol D vitamini reseptörüne bağlanarak böbrekte 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini doğrudan baskılar, 24-alfa-hidroksilazı kodlayan *CYP24A1* gen ifadesini artırır. Aynı biçimde serum kalsiyumundaki artış ve PTH'da buna bağlı düşüş 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini azaltırken 24-alfa-hidroksilaz aktivitesini artırarak D vitaminin inaktif metabolite dönüşmesine neden olur. Bütün bunlar PTH uyarısı altında kalsitriol yapımı sonucunda serum kalsiyum düzeyinde aşırı bir artış olmasını engeller FGF-23 de 1-alfa-hidroksilazı kodlayan *CYP27B1* geninin ifadesini azaltırken 24-alfa hidroksilazı kodlayan *CYP24A1* genini indükleyerek D vitamini metabolizmasının düzenlenmesine katkıda bulunur.

Serum iyonize kalsiyum düzeyinin diğer etkileri: Serum iyonize kalsiyumunun böbreklerde PTH ve kalsitrioldan bağımsız doğrudan etkileri de vardır. Bu etki CaSR aracılığıyla gerçekleşir. CaSR tüm nefron bölümlerinde bulunur. Serum iyonize kalsiyum düzeyi arttığında CaSR aktive olarak kalsiyum geri emilimini azaltır ve kalsiyum atılımına neden olur.

Kalsitonin: İnsanda tiroid bezinin parafoliküler hücrelerinde (C hücreleri) sentezlenir. Başlıca kemik ve böbrekler üzerine etki gösterir ve etkisi D vitaminine bağlı değildir. PTH'nin fizyolojik antagonisti olarak kabul edilir. Kemik dokusunda osteoklastları inhibe ederek kemik yıkımını engeller. Böbrekler üzerine doğrudan etkisiyle fosfat, kalsiyum, sodyum ve klor atılımını artırır. Ancak, kemikte protein matriksin yıkımını da azalttığı için böbreklerden kalsiyum, magnezyum ve hidroksiprolin atılımı azalır. Hiperkalsemi, gastrin, kolesistokinin, adrenalin ve glukagon serum kalsitonin düzeyini artırmaktadır.

Fosfat regülasyonu

Besinlerle alınan fosforun ince bağırsaklardan emilimi biri sodyuma bağımlı, diğeri bundan bağımsız iki yoldan gerçekleşir ve D vitamini etkisi altındadır. Sodyum bağımlı emilim NaPi-IIb taşıyıcı proteini aracılığıyla gerçekleşir, sodyum bağımsız yoldan hücresel ya da hücrelerarası geçişin nasıl gerçekleştiği ise henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

Vücuttaki fosfatın çoğu hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) olarak kemikte bulunur. Bu deponun serum fosfat düzeyini artırmada kaynak olarak kullanılması serum kalsiyumunu artırmadaki kullanımına benzerdir. Ek olarak FGF-23 gibi diğerk hormonlar kemikten fosfat mobilizasyonuna neden olmaktadır.

Serum fosfat düzeyi normal ve fosfat alımı yeterli olan hayvanlarda, filtre edilen fosfatın büyük kısmının proksimal tübülde geri emildiği, yalnız %10-20'sinin idrar ile atıldığı ortaya konmuştur. Nefronun proksimal tübülde sonraki kesimlerinde fosfat taşınması çok az miktarda gerçekleşir. Proksimal tübülde fosfat geri emilimi eş zamanlı sodyum taşınmasına bağılı olan üç ayrı taşıyıcı protein ile gerçekleşir. Bunlar Tip IIa sodyum fosfat kotransporter (Npt2a, NaPi-IIa veya SLC34A1), tip IIc sodyum fosfat kotransporter (Npt2c, NaPi-IIc, veya SLC34A3) ve tip III sodyum fosfat kotransporterlerdir (Pit-2, Ram-1 veya SLC20A2). Hayvan deneylerinde proksimal tübülde fosfat geri emiliminin %70-80 oranında Npt2a aracılığıyla, geri kalanının ise Npt2c ve Pit-2 aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir.

Organizmada fosfatın düzenlenmesinde kemikten salınım ve bağırsaktan emilimin önemi bilinmesine rağmen serum fosfat düzeyini belirlemede en önemli etken böbreklerden fosfat geri emilimini sağlayan eşik değerdir. Örneğin kalıtsal NAPI-IIc transport protein eksikliği gibi proksimal fosfat geri emilimini etkileyen primer bir bozuklukta fosfat alımının artırılması serum fosfat düzeyinde minimal bir artışa neden olur. Ayrıca, fosfatın akut respiratuar alkalozda olduğu gibi hızla hücre içine geçişi, serum düzeyini geçici olarak azaltsa da fosfatın kararlı hal düzeyleri en çok böbrek geri emilim oranına bağılıdır. Fosfat geri emilimi ise gıdayla fosfat alımı, serum fosfat düzeyi, ve PTH, FGF-23, kalsitriol aktivitesine bağılıdır. Gıdada fosfat alımı azaldığı ya da serum fosfat düzeyi düştüğünde Npt2a transporterlerinin hem yapımı hem de bu transporterlerin proksimal tübülde lümenine yerleşmesinde artış ortaya çıkarak proksimal tübülde fosfat geri emilimi artar. PTH ve FGF-23 ise en önemli fosfatürik hormonlardır.

Hipokalsemi PTH salınımını artıran en önemli faktördür ve ikincil olarak fosfatüriye neden olur. Paratiroid bezde doğrudan etki gösteren bir fosfat sensörü olabileceği de öne sürülmüştür ancak henüz böyle bir reseptör tanımlanmamıştır. Fosfat alımında ya da vücutta fosfat miktarında artışın FGF-23 gibi fosfatoninlerde ve aktif D vitamininde (kalsitriol) değişikliklere yol açmasının altında yatan mekanizmalar günümüzde tam anlamıyla açıklığa kavuşturulabilmiş değildir. Gıdadan fosfat alımında ve serum fosfat düzeyindeki artışın kemikten FGF-23 salınımını nasıl uyardığı da henüz çözümlenmemiştir.

Sonuç olarak kalsiyum ve fosfor organizmada hücre iletilisinden, enzim etkisine, hücre hayatıyetine dek son derece önemli işlevleri olan, bu nedenle serum düzeyleri çok sayıda hormon ve faktör tarafından kontrol edilerek dar bir aralıkta tutulan iki önemli mineraldir. Organizmada kalsiyum ve fosfor düzeylerinin nasıl düzenlendiği konusunda hala yanıt bekleyen sorular vardır.

KAYNAKLAR

1. Allgove J. The parathyroid and disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS (eds): Brook's Clinical Pediatric Endocrinology (6th ed). London: Blackwell Publishing Ltd., 2009:374-427.
2. Diaz R. Calcium disorders in children and adolescents. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (5th ed) Vol. 2. New York: Informa Healthcare Inc., 2007:475-496.
3. Hochberg Z, Tiosano D. Disorders of mineral metabolism. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:614-640.
4. Koo WWK. Neonatal calcium, magnesium and phosphorus disorders. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (5th ed) Vol. 2. New York: Informa Healthcare Inc., 2007:497-530.
5. Perry L, Allgrove J. Investigation of calcium disorders in children. In: Ranke MB, Mullis PE (eds). Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents (4th rev. and extended ed). Basel: S.Karger Publishers, 2011:235-259.
6. Plotkin H, Lifshitz F. Rickets and osteoporosis. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (5th ed) Vol. 2. New York: Informa Healthcare Inc., 2007:531-558.
7. Root AW. Disorders of bone mineral metabolism: Normal homeostasis. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology (3rd ed). Philadelphia: Saunders, 2008: 74-126.

HİPOKALSEMİYE YAKLAŞIM

Dr. Doğuş VURALLI*

Hipokalsemi Tanımı

Hipokalsemi serum kalsiyum düzeylerinin normalin altında olmasıdır. Çocukluk çağında total kalsiyum düzeyi <8.5 mg/dL (2.1 mmol/L) veya iyonize kalsiyum düzeyi <4.65 mg/dL (<1.2 mmol/L) ise hipokalsemiden bahsedilir. Serum total kalsiyum düzeyi prematüre yenidoğanlar için <7.2 mg/dl, term yenidoğanlar için < 8 mg/dl ise hipokalsemi olarak kabul edilir.

Klinik Bulgular

Hipokalsemi asemptomatik veya hafif bulgulardan nöbet, kalp yetmezliği, laringospazm gibi ciddi, hayatı tehdit eden bulgulara kadar geniş bir spektrum ile karşımıza çıkabilir. Hipokalseminin gelişme hızı ve kronikleşme süreci de klinik bulguları etkiler. Hızlı hipokalsemi gelişen hastalarda tetani, papilödem, nöbet gibi bulgular görülürken, ektodermal ve dental değişiklikler, katarakt, bazal ganglia kalsifikasyonları ve ekstrapiramidal bozukluklar kronik hipokalseminin bulgularıdır. Tablo 1’de hipokalseminin klinik bulguları verilmiştir.

Akut gelişen hipokalsemi ile ilişkili bulgular

Nöromusküler belirtiler ve tetani: Akut hipokalseminin ana bulgusu periferik nöromusküler irritabilite ile karakterize olan tetanidir. Ağız çevresinde uyuşukluk, el ve ayaklarda parestezi, fokal veya jeneralize nöbetler de akut hipokalsemide izlenebilir. Tetanide hafif kas krampları görülebileceği gibi karpopedal spazm, laringospazm ve jeneralize tonik kas kontraksiyonları gibi ciddi klinik bulgular da görülebilir. Tetani elektromanyetik olarak gösterilebilen tek bir stimulus sonrası görülen tekrarlayıcı yüksek frekanslı deşarjlardan

* Yardımcı Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

oluşur. Periferik nöronların hipereksitabilitesi muhtemelen hipokalseminin en önemli patofizyolojik etkisidir. Bu hipereksitabilite motor son plaklar, spinal refleksler ve santral sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm santral sinir sisteminde görülür. Tetani genellikle iyonize serum kalsiyum düzeyi 4.3 mg/dl (1.1 mmol/L)'in altında düştükçe görülür ki bu düzey total serum kalsiyum konsantrasyonu olarak 7.0-7.5 mg/dl'e (1.8-1.9 mmol/L) denk gelmektedir. Unutulmamalıdır ki hipokalsemi gelişim hızı yavaş olanlar aynı serum konsantrasyonunda bile daha az semptom gösterirler. Semptomların ciddiyeti ve sıklığını etkileyen diğer faktörler de asit-baz durumu, hipomagnezemi ve potasyum dengesidir. Hipokalsemi ve alkaloz tetani oluşturmada sinerjik etki gösterirler. Alkaloz serum iyonize kalsiyum düzeyini direk olarak azaltsa da alkalozun tetani oluşturmadaki etkisi sadece buna bağlı değildir. Hiperventilasyonda olduğu gibi respiratuar alkaloz altta yatan hipokalsemi olmadan da tek başına tetaniye yol açar. Kronik böbrek yetmezliği ve eşlik eden hipokalsemisi olan hastalarda hipokalsemi ciddi düzeyde olsa bile eşlik eden metabolik asidozun koruyucu etkisi nedeniyle tetani görülmesi çok nadirdir.

Chvostek ve Trousseau bulgusu: Latent tetaninin klinik bulguları Chvostek ve Trousseau belirtisidir. Chvostek belirtisinde kulağın önündeki fasyal sinire parmakla vurulduğunda ipsilateral yüz kaslarının kontraksiyonu görülür. Chvostek belirtisi normal olguların %10'unda karşımıza çıkar. Trousseau belirtisi ise, ön kolda tansiyon aleti ile sistolik kan basıncının üzerine çıkarak 3 dakika beklenmesi ile sinir iskemisi yaratılarak karpopedal spazmin oluşmasıdır. Karpopedal spazm başparmağın addüksiyonu, metakarpofalangeal eklemlerin fleksiyonu, interfalangeal eklemlerin ekstansiyonu ve bileğin fleksiyonu ile karakterizedir. Trousseau belirtisi Chvostek belirtisinden daha spesifik olmasına rağmen hipokalsemili hastalarda her ikisi de negatif olabilir.

Nöbetler: Grand mal, petit mal ve fokal nöbetler hipokalsemide görülebilir ve tek başvuru bulgusu olabilir. Hipokalsemide tetani olmadan nöbet görülebilir ve bu serebrospinal sıvıdaki düşük iyonize kalsiyum düzeylerinin direk tetanik etki yerine konvulzif bir etkisi olması ile açıklanabilir. Hipokalseminin neden olduğu nöbetlerde elektroensefalogramda hem dikenler (konvulzif etki) hem de yüksek voltajlı paroksizmal yavaş dalga patlamaları görülür.

Kardiyovasküler etkiler: Akut hipokalsemi özellikle EDTA veya sitratlı kanın transfüzyonu sırasında geliştirse hipotansiyon görülebilir. Miyokardiyal performansın düşmesi ve konjestif kalp yetmezliği (hipotansiyon olsun veya olmasın) hipokalsemide bildirilen kardiyak etkilerdendir. Kalsiyum verilmesi

ile miyokardiyal disfonksiyon düzelir ve mekanizması tam olarak bilinmese de kalsiyum kalpte eksitasyon-kontrakasyonda önemli rol oynar ve epinefrinin indüklediği glikojenoliz için gereklidir. Hipokalsemi tipik olarak elektrokardiogramda QT süresinin uzamasına neden olur ve repolarizasyon gecikir. Torsades de pointes (uzun QT süresi ile ilişkili polimorfik ventriküler taşikardi) de hipokalsemide görülebilir ancak hipokalemi ve hipomagnezemide görüldüğünden daha seyrek olarak gelişir. Hipokalsemide elektrokardiyografik iletim bozuklukları sık görülmesine rağmen kalp bloğu ve ventriküler disritmiler gibi ciddi ritim bozuklukları nadir görülür. Hipokalsemi ayrıca dijital tedavisine dirence neden olur.

Papilödem: Hipokalsemi ciddi olduğunda altta yatan neden her ne olursa olsun papilödem görülebilir ve hipokalseminin düzeltilmesi ile düzelir. Yüksek serebrospinal basınca (benign intrakranyal hipertansiyon) eşlik edebilir veya etmeyebilir. Nadiren papilödem yerine optik nörit de gelişebilir ve azalmış görme keskinliği ile ayırt edilir.

Psikiyatrik bulgular: Emosyonel instabilite, anksiyete, depresyon gibi psikolojik bulgular hipokalsemiye bağlı görülebilir. Konfüzyon hali, halüsinasyonlar ve psikoz da daha az sıklıkta görülebilir ve hepsi kalsiyum tedavisi ile düzelir.

Tablo 1. Hipokalseminin klinik bulguları

AKUT	KRONİK
❖ Nöromusküler iritabilite (Tetani) • Parestezi (perioral, ekstremitelerde) • Karpopedal spazm • Trousseau bulgusu • Chvostek bulgusu • Nöbetler • Laringospazm • Bronkospazm ❖ Kardiyak • Uzun QT aralığı • Hipotansiyon • Kalp yetmezliği • Ritim bozuklukları ❖ Papilödem	❖ Ektopik kalsifikasyon (bazal ganglia) ❖ Ekstrapiramidal bulgular ❖ Parkinsonizm ❖ Demans ❖ Subkapsüler katarakt ❖ Bozuk diş yapısı ❖ Kuru cilt

Hipokalsemi etyolojisi

Hipokalseminin nedenlerini plazma kalsiyum regülasyonunun üç önemli bileşenine (serum paratiroid hormon, D vitamini, kalsiyum duyarlı reseptörler) dayanarak 3 kategoride sınıflandırmak mümkündür (Tablo 2). Fakat hipokalseminin etyolojisini değerlendirirken hipokalsemi varlığında serum PTH seviyesine göre yapılan sınıflandırma daha kullanışlı bir sınıflamadır (Tablo 3).

Tablo II. Hipokalseminin nedenleri

-
- ❖ **PTH bozukluğu**
 - Azalmış PTH salınımı (hipoparatiroidi)
 - Bozulmuş PTH etkisi (psödohipoparatiroidi)
 - ❖ **D vitamini bozuklukları**
 - D vitamini eksikliği
 - Bozulmuş D vitamini metabolizması (1- α -hidroksilaz eksikliği)
 - Bozulmuş renal fonksiyon (son organ cevabında bozulma)
 - ❖ **Kalsiyum duyarlı reseptörlerde bozukluk**
 - Kalsiyum duyarlı reseptör geninde fonksiyon kazanım mutasyonları (otozomal dominant hipokalsemi)
 - Kalsiyum duyarlı reseptörlere karşı gelişen antikorlar
-

Tablo III. Hipokalseminin etyolojik sınıflaması

Düşük PTH (hipoparatiroidi)

-
- ❖ PTH sentez veya salınım bozukluğu
 - Genetik
 - *DiGeorge sendromu*
 - *PTH üretimini bozan genetik mutasyonlar (Otozomal dominant, otozomal resesif)*
 - *HDR sendromu (hipoparatiroidi, sağırılık, renal anomali)*
 - *Sanjad-Sakati veya Kenny-Caffey sendromları*
 - *Kalsiyum duyarlı reseptörlerde (CaSR) veya ilişkili proteinlerde mutasyon (otozomal dominant hipokalsemi)*
 - *Paratiroid bez gelişimini bozan mutasyonlar (X'e bağlı)*
 - *Mitokondriyal bozukluklar (MELAS sendromu, Kearns Sayre sendromu, mitokondriyal üç fonksiyonlu protein eksikliği)*
 - Otoimmün
 - *Otoimmün poliglandular sendrom tip 1 (OPSI)*
 - Diğerleri
 - *Paratiroid veya tiroid bezi cerrahisi*
 - *Paratiroid bezin infiltrasyonu (örneğin demir yüklenmesi)*
-

Yüksek PTH

- ❖ D vitamini eksikliği (D vitamini alımının veya sentezinin bozulması)
 - Diyet ile yetersiz alım ve/veya yetersiz güneş maruziyeti
 - Azalmış gastrointestinal emilim
 - D vitamini metabolizması veya etkisinde bozukluk
 - *Karaciğer hastalığı (antikonvülzan, isoniazid, rifampin gibi sitokrom P-450 aktivitesini artıran ve D vitamininin inaktif metabolitlere katabolizmasını hızlandıran ilaçlar dahil)*
 - *Renal hastalıklar*
 - ❖ D vitamini bağımlı rikets
 - 1-alfa hidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı rikets tip 1)
 - D vitaminine herediter direnç (D vitamini bağımlı rikets tip 2)
 - ❖ Psödohipoparatiroidi (PTH'a hedef organ direnci)
 - Tip 1 (1a, 1b, 1c)
 - Tip 2
-

Diğerleri

- ❖ Aç kemik sendromu
 - ❖ Osteopetrozis
 - ❖ Sepsis veya akut ciddi hastalık
 - ❖ Hiperfosfatemi
 - ❖ Alkaloz
 - ❖ Sitrat veya laktat içeren ürünlerin intravenöz alımı
 - ❖ Pankreatit
 - ❖ Flor ile zehirlenme
 - ❖ İlaçlar-bifosfanatlar, kalsimimetikler (cincalcet), foskarnet, ve bazı kemoterapötik ilaçlar
 - ❖ Hipomagnezemi
-

Hipokalsemiye Tanısal Yaklaşım

Hipokalsemi değerlendirmesinde ilk basamak tekrarlanan ölçümlerle serum kalsiyum düzeyinde gerçek bir düşüklük olduğunun saptanması olmalıdır. Kalsiyum serumda başta albumin olmak üzere çeşitli proteinlere bağlıdır ve bu nedenle serum albumin seviyesinde düşüklük ve yükseklik olan hastalarda total serum kalsiyum konsantrasyonları fizyolojik olarak önemli olan iyonize (serbest) kalsiyum konsantrasyonunu doğru yansıtmayabilir. Serum albumin konsantrasyonunda her 1 g/dl azalma, iyonize kalsiyum konsantrasyonunu etkilemeden total serum kalsiyum konsantrasyonunda yaklaşık 0.8 mg/dl (0.2

mmol/L) düşüşe neden olmaktadır. Bu nedenle albuminin düşük veya yüksek olması durumunda düzeltilmiş kalsiyum hesaplanması gereklidir. Eğer hastanın semptomları atipik ise veya serum total kalsiyum konsantrasyonu sadece hafif düşük ise yani hipokalsemi tanısında şüphe varsa serum iyonize kalsiyum düzeyi ölçülerek tanı doğrulanmalıdır. Albuminin kalsiyuma olan affinitesi alkaloz varlığında artar ve respiratuar alkaloz iyonize kalsiyum düzeyinde akut bir azalmaya neden olabilir.

Hipokalsemiye klinik yaklaşımda önemli olan iyi bir öykü ile tanı için gerekli klinik ipuçlarını yakalamaktır. Örneğin aile hikayesinde hipokalsemi olması altta yatan genetik bir neden olduğunu bize düşündürmelidir. Kronik hipokalsemi varlığında kalsiyum duyarlı reseptörlerde aktive edici mutasyon veya psödohipoparatiroidi akla gelmelidir. Eğer tiroid, paratiroid veya radikal boyun cerrahisi öyküsü varsa tanıda edinsel hipoparatiroidi düşünülmelidir. Öyküde hipokalsemiye neden olabilecek ilaç kullanım öyküsü olup olmadığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede latent tetani bulguları olan Chvostek ve Trousseau bulguları araştırılmalıdır. Sendromlarla ilişkili hipokalsemiler açısından yüz anomalileri, yarık damak, kardiyak üfürüm olup olmadığında dikkat edilmelidir.

Hipokalsemi etyolojisini saptamada istenmesi gereken en önemli test serum PTH düzeyinin ölçülmesidir ve hipokalsemisi olan tüm hastalarda serum kalsiyum düzeyi ile eş zamanlı istenmelidir. Hastanın öyküsü ve fizik muayene bulgularına dayanarak istenmesi gereken diğer testler ise serum magnezyum, fosfat, alkalin fosfataz, kreatinin, D vitamini metabolitleri (serum 25-hidroksi-D vitamini ve 1,25-dihidroksi-D vitamini), idrarda kalsiyum ve kreatinin ölçümleridir.

Serum intakt paratiroid hormon (PTH) düzeyi: Hipokalsemi PTH salınımının en güçlü uyarandır bu nedenle hipokalsemisi olan bir hastada düşük veya normal serum PTH düzeyleri hipoparatiroidinin önemli bir göstergesidir. Serum PTH düzeyi hipokalseminin nedenine göre değişiklik gösterir. Hipoparatiroidide serum PTH düzeyi azalmış veya uygunsuz olarak normaldir. D vitamini eksikliği, psödohipoparatiroidi ve akut veya kronik böbrek hastalığında serum PTH düzeyi artmıştır. Hipomagnezemi veya otozomal dominant hiperkalsürik hipokalsemide serum PTH düzeyi tipik olarak normal veya düşük saptanır.

Magnezyum: Hipomagnezemi hipokalseminin nadir ancak önemli bir nedenidir ve bu nedenle plazma magnezyum düzeyi mutlaka ölçülmelidir. Magnezyum PTH salınımının düzenlenmesinde rol alır. Hipomagnezemi (serum Mg düzeyi <0.8 mEq/L veya <1 mg/dl veya <0.4 mmol/L) PTH direnci veya eksikliğine neden olarak hipokalsemiye yol açar. Eğer hipokalseminin nedeni hipomagnezemi ise normal serum magnezyum düzeyinin sağlanmasından dakikalar veya saatler içinde hipokalseminin düzelmesi gereklidir. Magnezyuma cevap veren bazı hipokalsemi olgularında serum magnezyum düzeylerinin normal olduğu görülmüştür. Bu olgularda doku düzeyinde magnezyum eksikliği olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle kronik malabsorpsiyon gibi hipomagnezemi riski olan olgularda açıklanamayan hipokalsemi mevcutsa magnezyum takviyesi önerilmektedir.

Fosfat (P): Plazma fosfat düzeyinin ölçülmesi PTH aktivitesinin dolaylı bir göstergesidir ve fosfat düzeyinde düşme serum PTH düzeyinde artışa ve fosfat düzeyinde artma serum PTH düzeyinde azalmayı yansıtır. Hipokalseminin nedenine bağlı olarak fosfat seviyeleri artmış, azalmış veya normal olabilir. Böbrek hastalığı veya doku yıkımı yok ise hipokalsemiye eşlik eden hiperfosfatemi hipoparatiroidi veya psödohipoparatiroidinin göstergesi olabilir. Bu her iki hastalıkta görülen yüksek serum fosfat düzeyinin nedeni PTH'ın üriner fosfat atılımı üzerindeki uyarıcı etkisinin olmaması ve uygunsuz olarak fraksiyonel fosfat ekskresyonunun azalması ile ilişkilidir. Serum fosfat düzeyinde düşüklük ise ya PTH salgısının fazlalığı (hipokalsemi varlığında sekonder hiperparatiraidi veya D vitamini alımı veya metabolizmasında bozukluk) veya diyetle yetersiz fosfat alımı ile ilişkili olabilir. Hipokalsemiye eşlik eden normal serum fosfat düzeyi ise hipomagnezemi veya hafif D vitamini eksikliğinde görülebilir.

D vitamini metabolitleri: D vitamini eksikliği hipokalsemiye neden olarak (intestinal kalsiyum emilimi azaltarak) ve kalsitriolün PTH yapımı üzerindeki normal inhibe edici etkisini ortadan kaldırarak PTH salgısını artırmaktadır. D vitamini eksikliği bağırsaktan fosfat emilimini de azaltmakta ve artan PTH böbrekten fosfat atılımını artırmakta ve serum fosfat düzeyini düşürmektedir. D vitamini eksikliğini göstermek için serum 1,25-dihidroksi D vitamini (kalsitriol) yerine 25(OH)D vitamini (kalsidiol) ölçümü daha güvenilirdir çünkü hipokalseminin tetiklediği PTH salgısındaki artış böbrek yetmezliği olmayanlarda renal 1,25-dihidroksi D vitamini yapımını artırmaktadır. Bu nedenle

D vitamini eksikliği olanlarda serum 25(OH)D vitamini düzeyi düşük iken 1,25-dihidroksi D vitamini düzeyi tipik olarak normal veya yüksek saptanır. Buna karşılık hipoparatiroidi hastalarında ise serum 25(OH)D vitamini düzeyi normal iken 1,25-dihidroksi D vitamini düzeyi düşüktür. Serum 25(OH)D vitamini düzeyi ölçümü, hipokalsemili çocuklarda D vitamini ile ilgili bozukluklar sık olduğu için önemli rutin bir inceleme halini almıştır. 25(OH)D vitamini D vitaminin dolaşımdaki ana formudur ve bireyin D vitamini durumunu en iyi gösteren metabolittir. 25(OH)D vitamini düzeyinin 50 nmol/l (20 ng/ml) altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlansa da hipokalsemi 25(OH)D vitamini düzeyi 25 nmol/L (10 ng/ml)'in altında inmedikçe görülmemektedir. Diyet ile yetersiz alım, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, malabsorpsiyon, fenitoin vb ilaçların kullanımı gibi D vitamini eksikliğinin çeşitli nedenleri öykü ve diğer klinik bulgular yardımıyla tanınabilir.

D vitamini metabolitleri ve fosfat düzeyi ilişkileri (Tablo 4):

- Hipokalsemi ve hipofosfatemi varlığında düşük serum 25(OH)D vitamini düzeyi olması D vitamini alımı veya emiliminin az olduğunu göstermektedir. Diğer olası nedenler fenitoin tedavisi, hepatobilier hastalık ve D vitamini bağlayıcı proteinin idrarda kaybının görüldüğü nefrotik sendrom olabilir.
- Normal veya düşük serum 25(OH)D vitamini düzeyi varlığında düşük serum 1,25-dihidroksi D vitamini düzeyi ve yüksek-normal veya artmış serum fosfat düzeyi kronik böbrek hastalığını (KBY) gösterir. KBY serum kreatinin düzeyi ile kolayca tanınabilir ve hasta böbreğin yüksek PTH'a cevap verememesi nedeni ile hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidiye fosfat düşüklüğü eşlik etmez.
- Normal veya düşük serum 25(OH)D vitamini düzeyi, düşük serum 1,25-dihidroksi D vitamini düzeyi ve düşük serum fosfat düzeyi renal 1- α -hidroksilaz eksikliğinde görülen D vitamini bağımlı rikets tip 1'i (psödo-D vitamini eksik rikets de denir) düşündürmektedir.
- Herediter D vitamini dirençli rikets (D vitamini bağımlı rikets tip 2) erken çocukluk döneminde bulgu verir ve D vitamini reseptöründe bozukluk ile ilişkilidir. Serum fosfat düzeyi düşük serum 1,25-dihidroksi D vitamini düzeyi yüksek olan hipokalsemik hastalarda akla gelmelidir.

Tablo IV. Hipokalseminin laboratuvar bulguları

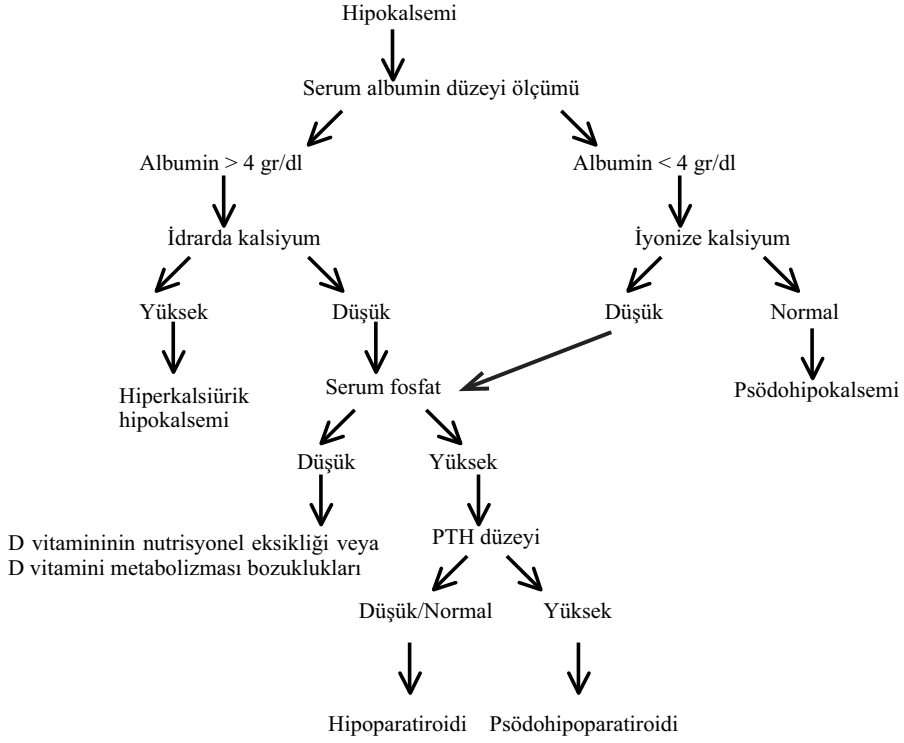
	PTH	Ca	P	Mg	25(OH)D vitamini	1,25(OH) ₂ D vitamini	Kreatinin
Hipoparatiroidi	Düşük	Düşük	Yüksek	Normal	Normal	Normal veya düşük	Normal
Kalsiyum duyarlı reseptörde aktive edici mutasyon	Normal veya düşük	Düşük	Yüksek	Normal	Normal	Normal	Normal
Hipomagnezemi	Normal veya düşük	Düşük	Normal	Düşük	Normal	Normal	Normal
Psödohipoparatiroidi	Yüksek	Düşük	Yüksek	Normal	Normal	Normal	Normal
D vitamini eksikliği	Yüksek	Düşük veya normal	Düşük veya normal	Normal	Düşük	Normal veya yüksek	Normal
Kronik böbrek yetmezliği	Yüksek	Düşük	Yüksek	Yüksek veya normal	Normal veya düşük (Eşlik eden beslenme problemi varsa)	Düşük	Yüksek

Diğer testler: Serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi ise kemik döngüsünün önemli bir göstergesidir ve D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemide genelde yüksek, hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemide ise normal aralıkta saptanır. Ayrıca osteoblastik kemik metastazı olan hastalarda da ALP yüksek saptanır. Bu hastalarda kalsiyum kemik metastazlarına kalsiyum hızla depolandığında hipokalsemi görülebilir. 24 saatlik idrarda kalsiyum ve magnezyum da hipokalsemili hastada istenmesi gereken diğer testlerdir. Tedavisiz hipoparatiroidi ve D vitamini eksikliğinde hastalarında idrar kalsiyum atılımı düşüktür. Hipokalsemiye rağmen hiperkalsiürisi bulunan hastalarda ailesel hipokalsemik hiperkalsüriden (kalsiyum duyarlı reseptörlerde aktive edici mutasyon) şüphelenilmelidir. Hipomagnezemili olgularda idrar magnezyum ölçümü yararlı olabilir ve yüksek düzeyler böbrekten magnezyum kaybını düşündürmelidir.

Hipokalsemiye Tanısal Yaklaşım Algoritması (Şekil 1)

Hipokalsemiye rağmen hiperkalsiürisi bulunan hastalarda ailesel hipokalsemik hiperkalsüriden şüphelenilmelidir. İdrarda kalsiyum atılımı düşük ise tanıya ulaşmada serum fosfat ve PTH düzeyleri değerlendirilir. PTH'nin azaldığı veya hipokalsemiye rağmen normal sınırlarda olduğu durumlarda primer hipoparatiroidi veya hipomagnezemi düşünülmelidir. Hipoparatiroidide serum kalsiyum düzeyi düşük iken serum fosfat düzeyleri artmıştır. Hipokalsemiye cevap olarak PTH düzeyi yükselmiş ise paratiroid bezi ile ilgili bir sorun olmadığı düşünülür ve ayırıcı tanı için serum fosfat düzeyleri değerlendirilmelidir. Serum fosfat düzeyi düşük ise D vitamini metabolizması bozuklukları akla gelmelidir. Bu hastalıklarda hipokalsemiye eşlik eden hipofosfatem, alkalemi, fosfataz yüksekliği mevcuttur, PTH düzeyi ise hipokalsemiye cevap olarak artmıştır. Bu olgularda hem kalsiyum hem fosfat emilimi bozulmuştur. Bu durum D vitamini besin kaynakları eksikliğinde görülebileceği gibi malabsorpsiyonda D vitamini emiliminin bozulmasına bağlı veya D vitamini metabolizmasındaki genetik bir bozuklukta (D vitamini bağımlı rikets tip 1 ve tip 2) da ortaya çıkabilir ve serumda 25(OH) D vitamini düzeyi ölçülerek tanı konulur. Serum fosfat değeri yüksek ve hipokalsemiye cevap olarak PTH düzeyi yükselmiş olgularda ise ekzojen aşırı fosfat alımı, böbrek yetmezliği ve psödohipoparatiroidi (PTH direnci) akla gelmelidir. Bu durumda serum kreatinin ve BUN düzeyi ölçülmeli ve böbrek yetmezliği olup olmadığı değerlendirilmelidir. Psödohipoparatiroididen şüpheleniliyorsa tanı için GNAS analizi yapılması gereklidir. Hipomagnezemi de fonksiyonel hipoparatiroidiye neden olarak hipokalsemiye yol açmaktadır.

Hipokalseminin doku düzeyindeki etkisini, özellikle kalp üzerindeki etkisini görmek için elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir. Hipokalsemi durumunda EKG'de QT aralığında uzama, QRS ve ST değişiklikleri ve ventriküler aritmi görülebilir. Kemik grafileri, özellikle el bilek grafisi rikets tanısında destekleyicidir. Akciğer grafisi Di George sendromu düşünülen olgularda timus gölgesinin varlığını değerlendirmek amacı ile kullanılabilir. Ayrıca DiGeorge sendromunda T hücre fonksiyonunun belirlemede immünolojik yöntemler kullanılabilir. Bu olgularda dismorfik yüz görünümüne ek olarak CD4⁺ lenfosit sayımındaki düşüklük saptanır ve floresan insitu hibridizasyon (FISH) analizi ile 22q11.2 kromozomdaki mikrodelsiyon gösterilebilir.



Şekil 1. Çocukluk çağında hipokalsemiye tanısal yaklaşım

Hipokalsemi tedavisi:

Hipokalsemi tedavisi serumu kalsiyum düzeyine, klinik bulgulara ve alta yatan hipokalsemi nedenine bağlıdır. Akut semptomatik hipokalsemide (karpopedal spazm, tetani, konvülsiyon ve uzamış QT intervali) intravenöz (IV) kalsiyum glukonat tedavisi tercih edilmekte iken kronik hipokalsemi oral kalsiyum ve D vitamini preparatları ile tedavi edilmektedir. Asemptomatik olan ancak serum düzeltilmiş kalsiyum düzeyinde 7.5 mg/dl'nin (1.9 mmol/L) altına hızlı bir düşüş olan olgularda da IV kalsiyum tedavisi verilebilir. Paresi gibi hafif nöromusküler irritabilite bulgusu olan ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri 7.5 mg/dl'nin üzerinde olan olgulara oral kalsiyum tedavisi verilebilir. Eğer semptomlar oral tedavi ile düzelmiyorsa IV tedaviye geçilebilir. D vitamini eksikliği veya hipoparatiroidide kalsiyumun tek başına verilmesi yalnızca geçici etki sağlamaktadır ve uzun dönem tedavi D vitamini preparatları

ile yapılmalıdır. Rekombinan insan paratiroid hormon tedavisi de mevcuttur ancak yüksek maliyeti ve subkütan verilmesi nedeniyle günümüzde standart tedavi seçeneği haline gelememiştir.

Tetani veya konvülsiyon gibi semptomları olan olgularda hipokalseminin akut tedavisinde 10-20 mg/kg elementer kalsiyum (1-2 ml/kg/doz %10 kalsiyum glukonat- her 10 ml ampülde 90 mg elementer kalsiyum içerir) kardiyak monitörizasyon ile yaklaşık 10-20 dakikada intravenöz yavaş infüzyon şeklinde verilir. Bu tedavide amaç hastanın kalsiyum düzeyini normale getirmek değil, hipokalseminin konvülsiyon gibi ağır semptomlarını önlemektir. Kalsiyumun bolus olarak verilmesinin ardından 50-75 mg/kg/gün veya 1-3 mg/kg/saat elementer kalsiyum infüzyonu başlanmalıdır. Her altı saatte bir 1 ml/kg/doz intravenöz bolus dozlar yerine sürekli kalsiyum glukonat (%10) infüzyonü tercih edilmektedir. Normal kalsiyum düzeyine ulaşınca kadar her 8-12 saatte bir kalsiyum ölçümü yapılarak verilen kalsiyum miktarı düzenlenmeye çalışılmalıdır. İntravenöz kalsiyum glukonat tedavisinde kalsiyumun damar dışına çıkması ile ağır doku nekrozları oluşabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle intravenöz kateterin damar içinde doğru yerde olduğundan emin olunmalı ve infüzyon hızı elementer kalsiyum olarak 1 mg/dakika'yı aşmamalıdır. Kalsiyum glukonat infüzyonu sırasında bradikardi gibi kardiyak aritmilerin oluşabileceği, hatta kardiyak arrest gelişebileceği akılda tutulmalıdır ve aritmilerin gelişmesini önlemek için intravenöz uygulama çok yavaş yapılmalı, hasta monitörle izlenmelidir.

Asemptomatik veya semptomları hafif olan olgularda veya intravenöz kalsiyum ile normokalsemi sağlandıktan sonra oral yoldan kalsiyum tedavisi verilebilir. Bu durumda kalsiyum laktat, karbonat veya sitrat kullanılabilir ve 40-80 mg/kg/gün elementer kalsiyum dozu 3-4 doza bölünerek verilebilir. Kalsiyum düzeyi normale geldikten sonra serum ve idrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri sık aralarla değerlendirilmeli ve idrar Ca/Cr oranı 0.2'nin altında olacak şekilde doz düzenlenmesi yapılmalıdır. Böylece iyatrojenik hiperkalsemi, nefrokalsinozis, renal yetmezlik gibi komplikasyonlar önlenabilir.

D vitamini metabolizması bozukluklarında veya hipoparatiroidide böbrekte aktif D vitamini oluşumu bozulduğundan tedavide aktif D vitamini preparatları verilmesi (20-60 ng/kg/gün kalsitriol) önerilir. Hipoparatiroidi tedavisinde amaç hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisi önlemek için serum kalsiyum düzeyini normalin alt sınırında tutmak olmalıdır. Psödohipoparatiroidide ise amaç se-

rum kalsiyum düzeyini normal sınırın üst ucuna yakın tutarak PTH düzeyini normal sınırlara getirmektir. Nutrisyonel rikets tedavisinde kalsiferol 2000-5000 U/gün ağızdan veya 100.000- 300.000 U stos tedavisi şeklinde ağızdan veya intramüsküler olarak uygulanabilir.

Hipomagnezemi varlığında hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalsemi tedavisine yanıt alınamayacağı unutulmamalıdır. Bunun için intravenöz ya da intramüsküler magnezyum 25-50 mg/kg/doz elementer magnezyum eşdeğeri 4-6 saatte bir uygulanmalıdır.

Aşırı fosfat yükü olan olgularda tedavide amaç serum fosfat düzeyini düşürmektir. Bu nedenle fosfor içeriği yüksek beslenmeden kaçınılmalı, inek sütü veriliyorsa kesilmelidir. Kalsiyum tuzlarının yemeklerle birlikte verilmesi de serum fosfor düzeyini düşürmeye yardımcı olabilir. Fosfor bağlayıcı ajanlar da serum fosfor düzeyini düşürmede kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Allgoe J. The parathyroid and disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook CGD, Clayton PE, Brown RS (eds): Brook's Clinical Pediatric Endocrinology (6th ed). London: Blackwell Publishing Ltd. 2009:374-427.
2. Diaz R. Calcium disorders in children and adolescents. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (5th ed) Vol. 2. New York: Informa Healthcare Inc. 2007:475-496.
3. Hochberg Z, Tiosano D. Disorders of mineral metabolism. In: Pescovitz OH, Eugster EA (eds). Pediatric Endocrinology: Mechanisms, Manifestations and Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:614-640.
4. Koo WWK. Neonatal calcium, magnesium and phosphorus disorders. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (5th ed) Vol. 2. New York: Informa Healthcare Inc., 2007:497-530.
5. Perry L, Allgrove J. Investigation of calcium disorders in children. In: Ranke MB, Mullis PE (eds). Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents (4th rev. and extended ed). Basel: S.Karger Publishers, 2011:235-259.
6. Plotkin H, Lifshitz F. Rickets and osteoporosis. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology (5th ed) Vol. 2. New York: Informa Healthcare Inc., 2007:531-558.
7. Root AW. Disorders of bone mineral metabolism: Normal homeostasis. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology (3rd ed). Philadelphia: Saunders, 2008: 74-126.
8. Root AW, Diamond FB. Disorders of mineral homeostasis in the newborn, infant, child and adolescent. In: Sperling MA (ed). Pediatric Endocrinology (3rd ed). Philadelphia: Saunders, 2008: 686-769.

HİPOPARATİROİDİ

* Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

Paratiroid hormonu (PTH); kemik, böbrekler ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri ile kalsiyum homeostazını sağlayan en temel hormonlardan biridir. Paratiroid bezi ile ilişkili hipokalsemi paratiroid bezinin gelişim bozukluğu veya tahribi; paratiroid bezinin serum kalsiyum değişikliklerine duyarlılığının değişmesi; paratiroid hormon sentez ve sekresyon bozukluğu; PTH'ye doku duyarlılığının azalması sonucunda ortaya çıkar. Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde en sık hipokalsemi nedeni paratiroid bezinin gelişim bozukluğu ve PTH yapımının eksik olmasıdır. Hipoparatiroidi nedenleri Tablo 1'de sıralanmıştır.

HİPOPARATİROİDİ NEDENLERİ

I. Ailevi İzole Hipoparatiroidi

Otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtılan 3 formu vardır

A. Otozomal Dominant Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi (ADH)

Bu kalıtım şekline uyan 3 durum söz konusudur:

1. Otozomal Dominant Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi (ADH) Tip 1. (Hiperkalsürik hipokalsemi)

Otozomal dominant kalıtılan izole hipoparatiroidinin en sık sebebi kalsiyuma duyarlı reseptörleri (CaSR) kodlayan genin aktive edici mutasyonlarıdır. Bu aktive edici mutasyonlar kalsiyuma duyarlı reseptörlerin fonksiyonunu etkiler. Hastalar-daki CaSR'ler normal kişilerin reseptörlerine göre daha fazla aktivite kazanır.

* Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Tablo I. Hipoparatiroidi nedenleri**I. Ailevi İzole Hipoparatiroidi**

- A. Otozomal Dominant Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi
 - Otozomal Dominant Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi (ADH) Tip 1. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri kodlayan genin heterozigot aktive edici mutasyonları (Hiperkalsiürik hipokalsemi)
 - Otozomal Dominant Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi (ADH) Tip 2. G protein11'in a alt ünitesini kodlayan genin heterozigot mut.
 - PTH gen mutasyonuna bağlı hipoparatiroidi
- B. Otozomal Resesif Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi
- C. X-Linked Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi

II. Dismorfik sendromlara eşlik eden hipoparatiroidi

- A. DiGeorge malformasyon kompleksi
- B. Kenny- Caffey sendromu
- C. Sanjad-Sakati sendromu
- D. Diğer sendromlar

III. Otoimmün nedenler

- A. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (Otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi -APECED)
- B. Kalsiyum duyarlı reseptörlere karşı gelişen reseptörleri aktive edici etkisi bulunan antikorlara bağlı izole hipoparatiroidi

IV. Geçici PTH eksikliği

- A. Kritik hastalık
- B. Maternal hiperparatiroidi
- C. Magnezyum eksikliği

V. Akkiz hipoparatiroidi

- A. Paratiroid bezlerin cerrahi çıkarılması
- B. Radyasyon ile paratiroid bezlerin hasarı
- C. Paratiroid bezlerin infiltrasyonu

VI. Psödohipoparatiroidi**VII. Diğer**

Normalde kalsiyuma duyarlı reseptörler (CaSR), ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin değişikliklerine oldukça hassastır. Bu reseptörler paratiroid bezlerde; böbrekte jukstaglomerüler apparatta, proksimal tüplerin luminal yüzlerinde, Henle kulpunun çıkan kolunun bazolateral yüzeyinde, medüller toplama kanallarının luminal membranında; ince bağırsakta, kısmen beyinde, tirodin C

hücrelerinde, meme ve adrenal bezlerde bulunur. CaSR kodlayan genin aktive edici mutasyonu olan hastalarda serum kalsiyumunun paratiroid bez fonksiyonlarını etkilediği salınım eşiği değişmiştir. Kalsiyuma duyarlı reseptörlerin hücre dışı iyonize kalsiyuma duyarlılığı artar. Kalsiyum-PTH eğrisi sola kayar, dolayısı ile normal serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarında PTH sentez ve sekresyonu baskılanır. Hastalar hipokalsemi, hafif-orta dereceli hiperfosfatemi, magnezyum seviyesinin düşük olması, düşük veya düşük-normal PTH seviyesi bulguları gösterirler. Böbrek tübüllerindeki CaSR aktivitesi nedeni ile dolaşımdaki düşük PTH seviyesi nedeni ile idrarda kalsiyum atılımı artmıştır. Hastaların klinik bulguları oldukça değişkendir. Bazı hastalar doğumdan sonra ilk hafta içinde bulgu verirken kimi hastalar erişkin dönemde tanı alırlar veya hiçbir şekilde herhangi bir klinik bulgu göstermeyebilirler.

ADH tip1 tanılı hastaların tedavisinde renal kalsifikasyon, böbrek taşı ve böbrek yetmezliği gelişmesi açısından çok dikkatli olunmalıdır. Asemptomatik hastalar tedavi edilmemelidir. Semptomatik olgular düşük doz aktif D vitamini ve oral kalsiyum ile çok yakından izlenmelidir.

2. Otozomal Dominant Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi (ADH) Tip 2.

G protein 11'in alfa alt ünitesini kodlayan genin heterozigot mutasyonları.

Son yıllarda G protein 11'in alfa alt ünitesini kodlayan gendeki heterozigot mutasyonların (*GNA11*) otozomal dominant hipoparatiroidizme yol açtığı gösterilmiştir. Ga11 proteini CaSR sinyalizasyonunda rol alan anahtar bir mediatördür. ADH tip2 mutasyonları Ga11'in fonksiyon kazanmasına neden olur. Bu nedenle hipokalsemi mekanizması kalsiyuma duyarlı reseptörleri kodlayan genin heterozigot aktive edici mutasyonları ile benzerdir.

3. PTH geninin heterozigot nokta mutasyonuna bağlı hipoparatiroidi

PTH geninin heterozigot nokta mutasyonları PTH 'nın yetersiz sentezi veya uygun olmayan ekspresyonuna neden olur. Oldukça az sayıda hastada gösterilmiştir.

B. Otozomal Resesif Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi

PTH geni 11p15.1-15.3 bölgesindedir. *PTH* genindeki homozigot mutasyonlar genellikle resesif kalıtılan izole hipoparatiroidiye yol açar. Doğumdan sonra ilk günlerde hipokalsemik konvülsiyon ile klinik bulgu verir. Bu hastalarda *PTH* seviyesi ölçülemeyecek kadar düşüktür.

Daha çok Ortadoğu'dan dismorfik bulgularla birlikte otozomal resesif kalıtılan hipoparatiroidi vakaları da bildirilmiştir. Bu olgularda *PTH* gen bozukluğu gösterilmemiştir. Hipoparatiroidiye mikrosefali, gözlerin derin yerleşimi, büyük kulaklar, mikrognati, intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, kognitif fonksiyon bozukluğu eşlik eder.

C. X-Linked Kalıtılan İzole Hipoparatiroidi

Yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde hipokalsemik nöbetleri başlayan ve sadece erkek olguların etkilendiği geniş ailelerin incelenmesi, X kromozomuna bağlı kalıtılan izole hipoparatiroidinin tanınmasını sağlamıştır. Bu hastalarda *PTH* seviyesi ölçülemeyecek kadar düşüktür, dışardan verilen *PTH*'a böbrek yanıtının normal olduğu gösterilmiştir. Trafik kazasında kaybedilen ergen bir hastanın otopsisinde paratiroid dokusu gösterilememiş olması Xq26-27 lokalizasyonunda bulunan defektif genin paratiroidlerin gelişimini etkilediğini düşündürmektedir.

II. Dismorfik sendromlara eşlik eden hipoparatiroidi

DiGeorge malformasyon kompleksi ve onun varyantları embriyolojik dönemde 3 ve 4. brankial poşun gelişim bozukluğu sonucunda ortaya çıkar. DiGeorge malformasyon kompleksinin temel komponentleri paratiroid bezinin aplazi veya hipoplazi, timusun aplazi ve hipoplazisine bağlı T hücre bozuklukları, kalp ve büyük arterlerin konjenital defektleri ve dismorfik yüz bulgusudur. Bu 4 komponentten en az 3'ünün bulunması klinik olarak sendromun tanısını koydurur. Hastaların çoğunda 22q11.2 delesyonu gösterilir. Velokardiyofasiyal sendrom veya Shpringen sendromu olarak adlandırılan hastalarda da benzer klinik bulgular vardır. Bu fenotipteki olgular 22q11.2 delesyon sendromları (22qDS) olarak da adlandırılır. Bu spektrumda kalp defektleri, yüz anomalisi, timus hipoplazisi, yarık damak ve hipoparatiroidi yer alır.

Barakat Sendromu renal malformasyonlar, konjenital kalp hastalığı, işitme kaybı, immun bozukluklar, büyüme ve gelişme geriliği ile birlikte otozomal dominant kalıtılan hipoparatiroidinin birlikte olmasıdır. Bu durum 10. kromozomun kısa kolunun terminal segmentinin delesyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Kenny-Caffey Sendromu boy kısalığı, kraniofasiyal kemik anomalileri, uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma ve osteoskleroz, ön fontanelin geç kapanması, bazal gangliyalarda kalsifikasyon, gözlerin küçük olması, hipermetropi bulgularının bir arada bulunmasıdır. Bu olguların %50'sinde hipoparatiroidizm bildirilmiştir. Hipoparatiroidinin hem otozomal resesif hem otozomal dominant kalıtıldığını gösteren aileler vardır. 1q42-43 bölgesi ile ilişkilendirilmiştir. Otopsi yapılabilen bazı olgularda paratiroid dokusunun bulunamaması bu hastalarda hipoparatiroidinin nedeninin paratiroid bezinin gelişim bozukluğu olduğunu düşündürmektedir.

Sanjad-Sakati Sendromu ile otozomal resesif kalıtılan Kenny-Caffey sendromunun bazı klinik özellikleri benzerlik gösterir. Konjenital hipoparatiroidi, intrauterin ve postnatal büyüme geriliği, dismorfik yüz bulguları, gelişme geriliği ve tekrarlayan nöbetlerin olması ile karakterizedir. Vakaların büyük çoğunluğu Araptır. Her iki sendrom da 1q42-43 bölgesi ile ilişkilendirilmiştir.

HDR Sendromu renal displazi, sensörinöral işitme kaybı ve hipoparatiroidizm ile karakterizedir. Paratiroid bezler, böbrekler, iç kulak, timus ve santral sinir sistemi gelişiminde rolü olan transkripsiyon faktörü *GATA3* mutasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiş aileler vardır.

III. Otoimmun nedenler

A. Otoimmun poliglandüler sendrom tip 1 (Otoimmun poliendokrinopati – kandidiazis – ektodermal distrofi, APECED)

1980 yılında otoimmun poliglandüler sendromun klinik sınıflaması yapılmış ve bu sınıflamada 3 tip hastalık tanımlanmıştır:

Tip I - Adrenal yetmezlik, hipoparatiroidi, 3 ay ve daha uzun süren mukokutanöz kandidiazis

Tip II - Adrenal yetmezlik ve otoimmün tiroid hastalığı veya insüline bağımlı diabetes mellitus bu tipin komponentlerini oluşturur. Bu grupta hipoparatiroidizm veya mukokutanöz kandidiazis yoktur.

Tip III - Tiroid disfonksiyonu ve diğer bir otoimmün endokrinopatinin varlığıdır. Bu grupta adrenal yetmezlik yoktur.

Tip I otoimmün poliglandüler sendrom (APS) endokrin glandların otoimmün hasarı, hücrel immünite bozukluğu ve kronik kandidiazis ve ektodermal displazi bulgularını içeren klinik tablodur. Klinik bulgular genellikle 2-11 yaş aralığında saptanırsa da hayatın ilk yılından 5. dekata kadar her yaş grubunda bulgu verebilir. Hipoparatiroidi, hayatın ilk yıllarında ortaya çıkar. Kronik mukokutanöz kandidiazis bu duruma eşlik eder. Adrenal yetmezlik hastalığının daha sonraki dönemlerinde bu tabloya ilave olur. Cilt, gastrointestinal veya her ikisinde birden en az 3 ay süren kandidal enfeksiyonun mevcudiyeti kronik mukokutanöz kandidiazis olarak tanımlanmaktadır ve Tip 1 APS'un ana komponentlerinden biridir. Total veya parsiyel alopesi, malabsorpsiyon, pernisiyöz anemi, gonadal yetmezlik, kronik aktif hepatit, vitiligo ve nadiren tip 1 diyabet tabloya eşlik edebilir.

Tip 1 APS'de ön hipofizitis de rapor edilmiştir. Otozomal resesif kalıtım gösteren tip 1 APS vakalarında 21q22.3 lokalizasyonunda bulunan *autoimmune regulator gene (AIRE)* mutasyonu gösterilmiştir. Hastalık prevalansının Finlilerde ve İran Yahudilerinde fazla olduğu bilinmektedir.

B. Kalsiyum duyarlı reseptörlere karşı gelişen antikorlara bağlı hipoparatiroidi

Çok az sayıda olguda bildirilmiştir. Kalsiyum duyarlı reseptörlere karşı gelişen antikorlar reseptörlerin aktive olmasına neden olur. Klinik tablo otozomal dominant kalıtılan izole hipoparatiroidi tip 1 ile benzerdir.

IV. Geçici hipoparatiroidi

Kritik hastalıklar, maternal hiperparatiroidi, magnezyum eksikliği gibi durumlar geçici hipoparatiroidiye neden olur. Total veya totale yakın tiroid cerrahisinden sonra bazı hastalarda geçici hipoparatiroidi saptanabilir.

V. Akkiz hipoparatiroidi

Akkiz hipoparatiroidinin en sık sebebi paratiroid bezlerin otoimmün veya cerrahi olarak hasar görmesi ya da çıkarılmasıdır. Erişkinlerde tiroid, paratiroid veya radikal boyun cerrahisi gibi operasyonlar en sık nedenidir. Hipoparatiroidi ameliyattan sonra birkaç günden birkaç haftaya uzayan geçici bir süre olabileceği gibi kalıcı olarak hayat boyu devam eder. Cerrahiden sonra hipoparatiroidinin geçici olması beslenmesinin geçici bozulması, paratiroid bezlerinin hepsinin çıkarılmamış olması nedeni ile normal homeostazın bir süre sonra sağlanmasından kaynaklanır.

Otoimmün nedenlerden otoimmün poliendokrinopati ve oldukça az vakanın bildirildiği kalsiyum duyarlı reseptörlere karşı gelişen, reseptörleri aktive edici etkisi bulunan antikorlara bağlı izole hipoparatiroididen önceki bölümde bahsedildi.

Paratiroid bezinin hasarına neden olan nispeten nadir görülen diğer nedenler radyasyon ve talassemi ve Wilson hastalığına bağlı demir ve bakır birikimidir.

VI. Psödohipoparatiroidi

Psödohipoparatiroidi (PHP), PTH'a periferik dokuların (böbrek ve kemik) duyarsızlığı ile karakterizedir ve farklı klinik tabloları içerir. Serum PTH seviyesi yüksek olmasına rağmen hipokalsemi vardır, bazı olguların kalsiyum seviyesi normal olabilir. PTH reseptörü ile adenilat siklaz sistemi PTH fonksiyonlarının sağlanmasında önemli rol oynar. Bu sistemdeki bozukluklar fenotipik ve biyokimyasal bulguları farklı formların ortaya çıkmasına neden olur. Tip 1 ve tip 2 olmak üzere 2 formu vardır. PHP Tip1'in 1a, 1b, 1c olmak üzere 3 alt tipi bulunmaktadır (Tablo 2).

PHP Tip 1a – Hastaların büyük çoğunluğu bu gruptandır. Guanin bağlayan proteininin alfa-subunitini (Gs) kodlayan gen bozukluklarına bağlı olarak ortaya çıkar. PTH'a son organ yanıtının olabilmesi için bu protein aracılığı ile PTH'un hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması ve adenil siklazın aktifleşmesi gerekir. Gs proteininin kodlanma hatası nedeni ile proteinin adenil siklazı aktive etme fonksiyonu bozulur, PTH reseptörü üzerinden sağlanan sinyalizasyon sağlanamaz. Gs proteinini kodlayan gen 20q13.2 bölgesindedir.

Hastalar Albright hereditör osteodistrofi (AHO) olarak bilinen klinik bulguları gösterirler. Boy kısalığı, yuvarlak yüz görünümü, özellikle 4 üncü metakarpal kemikte kısalık, obezite, cilt altı kalsifikasyonlar, gelişimsel gerilik mevcuttur. Geç tanı alan olgularda katarakt saptanabilir. Gs hipofiz, gonad ve tiroide de eksprese olur. Bu nedenle PHP tip 1a olgularında G proteini ile birleşen diğer hormonlara (TSH, LH, FSH ve GnRH) da değişken derecede direnç görülebilir.

PTH'a böbrek tübüllerinin yanıtsızlığı nedeni ile hastaların laboratuvar incelemelerinde hipokalsemi, fosfor yüksekliği, hafif alkalin fosfataz artışı vardır. Ekzojen verilen PTH'a cAMP yanıtının az olması tipiktir.

Gs gen bozukluğu olan bazı olgularda AHO fenotipi olmasına rağmen PTH'a renal tübüler rezistans olmadığı için serum kalsiyum seviyesi normaldir. Bu durum psödo-psödohipoparatiroidi olarak adlandırılır. Kalsiyum homeostazı dolayısı ile serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyi normaldir. Bazı olgularda yaş ilerledikçe hipokalsemi görülebilmektedir.

Gs mutasyonuna sahip olguların bazılarında hipokalsemi olması bazılarında olmamasının nedeni bilinmemektedir. Bazı olguların ve ailelerinin genetik çalışma sonuçları mutasyonun paternal geçişinde psödopsödoHPT, maternal kalıtımında ise PHPT tipli klinik bulgularını gösterdiğine ait kanıtlar sunulmaktadır.

Tablo 1. Psödohipoparatiroidi tipleri

Tip	PTH'a idrar cAMP yanıtı	PTH'a idrar P yanıtı	Diğer hormonlara direnç	AHO
Tip 1a	Azalmış	Azalmış	Var	+
PsödoPHP	Normal	Normal	Yok	+
Tip1b	Azalmış	Azalmış	Yok	-
Tip1c	Azalmış	Azalmış	Var	+
Tip 2	Azalmış	Azalmış	Yok	-

AHO: Albright hereditör osteodistrofi, cAMP: siklik adenozin monofosfat, P:fosfat, PTH: Paratiroid hormon, PHP: Psödohipoparatiroidi

Tip 1b – Hastalardaki G protein aktivitesi normaldir. Olgularda AHO fenotipik bulguları yoktur. Spesifik olarak PTH’a direnç vardır, diğer hormonlara direnç yoktur. Biyokimyasal özellikleri PHP tip 1a ile benzerlik gösterir. *GNAS1*’i etkileyen elementlerin mutasyonu veya metilasyon bozukluğu sonucunda ortaya çıkar.

Tip 1c – *GNAS1* aktivitesi normaldir. G proteinin PTH reseptörüne bağlanmasındaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkar. Olgular fenotip olarak PHP tip 1a özellikleri gösterirler.

Type 2 — Olgular AHO fenotipik bulguları göstermezler. Ekzojen PTH verilmesi durumunda idrar cAMP konsantrasyonu normal hatta yüksek bulunur ancak fosfat ekskresyonu artmamıştır.

VIII. Diğer nedenler

Kearns-Sayre ve MELAS sendromu, mitokondrial fonksiyonel protein eksikliği (MTPD) gibi mitokondrial hastalıklara hipoparatiroidinin eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir

Klinik bulgular

Hastalar hipokalseminin düzeyi ile ilişkili olarak hafif klinik bulgularla veya konvülsiyon gibi daha ciddi bulgularla karşımıza gelebilirler. Akut hipokalsemi nöromusküler uyarılmaya bağlı bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Hafif hipokalsemide dudak kenarında çekilmeler, el ve ayaklarda parestezi ve kas krampları; ağır hipokalsemide karpopedal spazm, laringospazm, fokal ya da jeneralize nöbetler görülür. Latent tetani, Trousseau ve Chvostek bulguları ile aşık hale getirilebilir. Hastalarda hipokalsemiye bağlı halsizlik, çabuk sinirlenme, anksiyete, depresyon gibi non-spesifik semptomlar olabilir. Hipotansiyon, aritmi, QT intervalinin uzaması, kalp yetmezliği olabilir.

Kronik olgularda ektodermal bulgular, diş bulguları ve bazal gangliyalarda kalsifikasyon saptanır. Hipoparatiroidiye bağlı kronik hipokalsemi katarakt nedeni olabilir, hipokalseminin düzeltilmesi katarakt progresyonunu durdurur. Keratokonjonktivit bildirilmiş vakalar vardır. Tip 1 APS’de oral moniliyazis erken dönemde saptanabilir. Eşlik eden immün bozukluklar nedeni ile tırnak, cilt, gastrointestinal mantar enfeksiyonları görülür, antifungal tedaviye dirençlidir. Adrenal yetmezlik genellikle ilk dekattan sonra ortaya çıkar.

Sendromlara eşlik eden hipoparatiroidi olgularında farklı sistemlere ait dis-morfik yüz bulguları, kalp ve damar anomalileri, renal anomaliler, büyüme geriliği, mental retardasyon gibi ek bulgular saptanır.

Laboratuvar bulguları

Hipoparatiroidinin temel laboratuvar bulgusu hipokalsemi ile uyumlu olmayan serum intakt paratiroid hormon seviyesinin normal veya düşük olmasıdır. Hipoparatiroidili hastaların çoğunda serum fosfor düzeyi yüksek, 25-hidroksi vitamin D, magnezyum ve kreatinin düzeyi normaldir.

Filtre edilen miktarın azalması nedeni ile hipokalsiüri vardır. Ancak PTH'un renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu sağlayan etkisi azaldığı için normal bulunabilir. Renal fosfor ekskresyonu azalmıştır.

CaSR kodlayan genin aktive edici mutasyonu olan hastalarda serum kalsiyumunun paratiroid gland fonksiyonlarını etkilediği eşik değişmiştir. Normal serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarında bile PTH sentez ve sekresyonu baskılanır. Hastalar hipokalsemi, hafif-orta dereceli hiperfosfatemi, magnezyum seviyesinin düşük olması, düşük veya düşük-normal PTH seviyesi bulguları gösterirler. Böbrek tübüllerindeki CaSR aktivitesi nedeni ile dolaşımdaki düşük PTH seviyesi nedeni ile idrarda kalsiyum atılımı artmıştır.

Tanı

Hipokalsemiye ait semptomları olan veya tetkiklerinde hipokalsemi saptanan hastada etyolojiyi aydınlatmak ve ayırıcı tanı yapabilmek için serum total kalsiyum düzeyi ile eş zamanlı olarak iyonize kalsiyum, serum fosfor, alkalin fosfataz, böbrek fonksiyonları, albümin, kan gazı, intakt paratiroid hormon, magnezyum, 25-hidroksivitamin D düzeyi istenmelidir. Hipokalsemiyi düzeltmek için tedavi başlanmadan önce idrar kalsiyum atılımını değerlendirmek uygun olur. Klinik olarak spesifik tanıları düşünülen olgularda dizi analizi ile mutasyonun gösterilmesi klinik tanıyı doğrular.

Tedavi

Hipoparatiroidi laringospazm, nöbet gibi hayatı tehdit eden akut ve ciddi bir tablo ile ortaya çıkabileceği gibi kronik olgularda hafif bulgularla ya da

asemptomatik olarak da karşımıza çıkabilir. Tedavi hastanın klinik tablosuna göre şekillenir. Akut semptomatik olgularda intravenöz kalsiyum ve oral calcitriol tedavisi başlanır. Hasta oral almaya başladığında kalsiyum oral olarak da başlanır ve serum kalsiyum düzeyi yakın takip edilerek intravenöz kalsiyum tedavisi kesilir. Kronik ve semptomları hafif olgularda oral olarak tedavi başlanır. Geçici olgular dışındaki hipoparatiroidili olgular hayat boyu kalsiyum ve D vitamini desteğine ihtiyaç duyar. Hastaları tedavi ederken amaç, semptomların ortadan kaldırılması ve iyatrojenik böbrek taşı gelişimini önlemek için kalsiyum düzeyinin normal aralığın alt düzeylerinde (8-8,5 mg/dl) tutulmasıdır.

Çocuklarda akut semptomatik hipokalseminin düzeltilmesi için kalsiyum glukonat (10 ml ampulde 90 mg elemental kalsiyum içerir), 2 ml/kg yavaş infüzyon ile, kalp hızı takip edilerek intravenöz olarak verilir. Daha sonra idame olarak (20-80 mg elemental Ca/kg/ 24 saat) kalsiyum infüzyonuna devam edilir. Mümkün olan kısa sürede oral tedaviye (25-100 mg elemental Ca/kg/gün, 4-6 dozda) geçilir. Yakın serum kalsiyum takibi ile intravenöz kalsiyum tedavisi azaltılarak kesilir.

D vitamininin aktif metaboliti calcitriol (Rocaltrol, 1,25 dihidroksikolekalsiferol) 1 yaşa kadar olan bebeklerde 0,04-0,08 mcg/kg/gün, 1 yaş üzerinde 0,25 mcg/gün başlanır. Kalsiyumu düşük – normal düzeyde tutan ve hiperkalsiüriye neden olmayan bir dozda devam edilir. Calcitriol etkisinin hızlı olması ve tedaviye bağlı hiperkalsemi gelişmesi durumunda yarı ömrünün kısa olması nedeni ile tedavinin kesilmesini takiben kalsiyum düzeyinin hızlı düşmesi nedeni ile diğer D vitamini preparatlarına göre avantajlıdır.

Tedavi başlanan hastaların serum kalsiyum konsantrasyonunda stabilizasyon sağlanana kadar kalsiyum ve fosfor düzeyinin ve idrarda kalsiyum atılımının yakın izlenmesi gerekir. Tedavi dozları belirlendikten sonra hastaların 3-6 aylık aralıklarla izlemi uygundur. Hipoparatiroidili olgularda kalsiyum ve D vitamini tedavisine bağlı en önemli yan etki hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Bu durum nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve kronik böbrek yetmezliğine neden olabilir. Hiperkalsiüri saptandığında kalsiyum ve D vitamini dozları gözden geçirilmeli ve uygun şekilde azaltılmalıdır. Bazı hastalarda tiazid grubu diüretiklerin kullanımı gerekebilir. Tiazid başlanması gereken hastalar hipopotasemi açısından yakın izlenmelidir.

Kronik olgularda oral olarak verilen kalsiyum ve D vitamini ile serum ve idrar kalsiyum düzeyi istenen aralıkta tutulamazsa rekombinant insan paratiroid hormonu bir tedavi seçeneği olabilir. Yüksek tedavi maliyeti ve subkutan verilmesi nedeniyle başlangıç tedavi seçeneği değildir. Daha çok erişkin olgulara ait çalışma sonuçları mevcuttur. Çocuklarda uzun dönem kullanımına ait güvenlik ve uygun doz konusundaki çalışmalar halen devam etmektedir. Ayrıca büyümesi devam eden çocuklarda kullanımının osteosarkom riskini artırabileceği konusuna dikkat çekilmiş olmakla beraber bu konuda kanıta dayalı verilere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Capalbo D, Improda N, Esposito A. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from pediatric perspective. *J Endocrinol Invest.* 2013;36: 903-912.
2. Diaz R. Calcium disorders in children and adolescents. In: *Pediatric Endocrinology. Fifth Edition.* Ed Lifshitz F. 2007, p 475-495.
3. Doyle DA. Pseudohypoparathyroidism. In: *Nelson's Textbook of Pediatrics.* (Eds) Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JM, Schor NF, Behrman RE. 20th Ed. 2016; pp 2693-2694.
4. Hochberg Z, Tiosano D. Disorders of mineral metabolism. In: *Pediatric Endocrinology.* Eds. Pescovitz OH, Eugster EA. 2004, p 614-640.
5. Roszko KL, Bi RD, Mannstand M. Autosomal dominant hypocalcemia (hypoparathyroidism) types 1 and 2. *Frontiers in Physiology.* 2016;7: 1-7.

RAŞİTİZM

* Dr. Nurgün KANDEMİR

Raşıitizm büyüme plağının yetersiz mineralizasyonu ve yapısında bozulma ile karakterize olan patolojik bir durumdur. Osteomalazi ise kemik matriksin yetersiz mineralizasyonudur. Genellikle ikisi birlikte oluşur ancak büyüme plağı kapandıktan sonra sadece osteomalazi oluşur.

Patogenez

Büyüme plağının kalınlığı birbirine zıt iki olay ile belirlenir. Bunlardan birincisi kondrosit proliferasyonu ve hipertrofisi, diğeri ise vasküler invazyon ve spongioz kemiğe dönüşümdür. Vasküler invazyon mineralizasyona bağılı olup yetersiz mineralizasyon durumunda hipertrofik zon giderek kalınlaşır ve bu durum kemiğin metafiz bölümünde yani epifizin hemen altındaki bölümde osteoid birikimine neden olur. Sonuç olarak büyüme plakları ve metafizler genişler. Kemik kuvvetinin azalması bu genişleme ile kompanse edilmeye çalışılır ancak çoğunlukla yetersiz kalır ve kemikte eğilmeler (bowing) oluşur.

Etiyoloji

Yetersiz mineralizasyonun iki ana nedeni vardır, bunlar kalsiyum ve fosfor eksikliğidir. Bu nedenle raşıitizm kalsipenik ve fosfopenik olarak iki grupta incelenir. Raşıitizm yapan nedenler Tablo 1’de görölmektedir.

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Tablo I. Raşitizm Nedenleri

I. Yetersiz mineral alımı • Kalsiyum alım azlığı • Fosfor alım azlığı	III. Lokal kemik hücresi defektleri • Hipofosfatazya (Alkalen fosfataz eksikliği)
II. Yetersiz mineral emilimi • Vitamin D eksikliği • 1-alfa hidroksilaz eksikliği (Vit-D bağımlı raşitizm tip I) • Herediter D vitamini rezistansı (Vit-D bağımlı raşitizm tip 2) • Antiasit, antikonvulzan, çok fitin içeren gıda alımı (soya bazlı mamalar) • Böbrek yetmezliği • Fankoni sendromu • Hepatik yetmezlik • Yağ malabsorbsiyonu • Elemental mamalar (besin alerjisi için)	IV. Mineral atılımının artması • Furosemid • Böbrek tübüler bozuklukları - o Fosfatüri (X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm, tümöre bağlı osteomalazi) - o Hiperkalsüri ile beraber renal tübüler asidoz - o Tübüler hasar (sistinozis, tirozinozis, galaktozemi, Wilson hastalığı, kurşun zehirlenmesi, fruktoz intoleransı) • Tümörler

Klinik Bulgular

Kalsipenik ve fosfopenik raşitizm öncelikle hızlı büyüme gösteren el bileği, diz ve kosto-kondral eklemlerde bulgu verir.

- Fontanel kapanması gecikir
- Parietal ve frontal bossing
- Kraniotabes (yumuşak kafa kemikleri)
- Raşitik rozari
- Harrison oluğu
- El ve ayak bileklerinde genişleme
- Femur ve tibia da bowing ve O-bine deformitesi oluşur

İskelet sistemi dışı bulgular

- Hipotoni
- Motor gelişim basamaklarında gerilik
- Dental enamel hipoplazisi
- Terleme
- Sık tekrarlayan enfeksiyonlar
- Hipokalsemiye bağlı konvülsiyon
- Kemik ağrıları
- Sık enfeksiyon

Radyolojik bulgular

Bulgular en belirgin olarak uzun kemiklerin büyüme plaklarında gözlenir. Distal ulna değişikliklerin en erken dönemde en iyi görülebileceği yerdir. O nedenle raşitizm şüphesi olan çocuklarda el bilek grafisi çekilerek raşitizmi destekler bulguların mevcudiyeti araştırılır. Beklenen bulgular, epifizlerde genişleme, çanaklaşma, yayvan bir görünüm almasıdır. Epifiz metafiz birleşim yerindeki kalsifikasyon hattı kaybolur (Şekil 1).

Uzun kemik shaftı osteopenik görünür, korteksde incelleme, patolojik kırıklar (Looser's zon veya Milkman pseudofraktürleri) diğer bulgulardır.



Şekil 1. El bilek grafisinde raşitizmin radyolojik bulguları, epifizlerde çanaklaşma, kortekste incelleme

Laboratuvar Bulguları

Serum kalsiyum düzeyleri kalsipenik raşitizmde hastalığın evresine göre normal, düşük veya çok düşük olabilir (Tablo 2). Fosfor düzeyleri hem kalsipenik hemde fosfopenik raşitizmde düşük beklenir. Tübuler fosfor reabsorbsiyonu her ikisinde de düşük olabilir ancak fosfopenik tipte çok daha belirgin düşüklük beklenir.

Fosfor alım azlığına bağlı olanda ise tübuler fosfor reabsorbsiyonu artmıştır. Serum alkalin fosfataz düzeyleri her iki tip raşitizmde de yüksek olmakla beraber kalsipenik raşitizmde çok yüksek (2000 IU/L 'ye kadar çıkabilir) fosfopenik raşitizmde ise hafif orta derecede yüksektir (400-800 IU/L).

PTH düzeyi kalsipenik raşitizmde oldukça yükselmiş olarak bulunurken fosfopenikde çoğunlukla normaldir.

Serum 25(OH) vit D₃ düzeyleri vücutta depolanan D vitamini miktarını gösterdiği için D vitamini eksikliğinde düşük olması beklenir.

Tanı

Raşitizm bulguları saptanan bir çocukta beslenme öyküsü, günlük kalsiyum ve D vitamini alım miktarları, güneşe maruz kalma süresi ve şekli, ilaç kullanımı öyküsü dikkatle sorulmalıdır.

Radyolojik bulgular için el-bilek grafisi gerekli durumlarda ek olarak diz grafisi istenir. Biyokimyasal olarak serum, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, PTH düzeyleri tanı açısından gereklidir.

Kalsipenik raşitizmde serum PTH yüksek, fosfor ve kalsiyum raşitizm evresine göre normal veya düşük bulunabilir (Tablo 2, Şekil 2).

Fosfopenik raşitizmde serum PTH düzeyi çoğunlukla normal nadiren hafif yüksek olabilir. Kalsiyum düzeyi normal, fosfor düzeyi her zaman düşük bulunur.

Radyolojik bulgular her ikisinde de benzerdir.

Etyolojik açıdan karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, 25(OH) vit D ve 1,25(OH)₂ vitamin D düzeyleri ölçülür.

Tablo II. Vitamin D eksikliği (nutrisyonel raşitizm) evreleri

Evre	Serum kalsiyum	Serum fosfor	Serum ALP	PTH	Mekanizma	Klinik ve radyoloji
1	↓ veya N*	Normal	N veya ↑	N veya ↑	İntestinal kalsiyum emilimi bozulur	Bulgu yok veya sadece osteopeni
2	Normal	↓	↑	↑	Kompanzasyon için Artmış PTH	Klinik ve radyolojik raşitizm bulguları
3	↓	↓	↑↑	↑↑	Kompanzasyon yeterli olmaz Artmış PTH aminoasidüri ve fosfatüri yapar	Ağır klinik ve radyolojik bulgular

N: normal, PTH: paratroid hormone, ↓:azalmış, ↑:artmış

Kalsipenik Raşitizm

Kalsipenik raşitizmin en sık nedeni kalsiyum alımı veya emiliminin ihtiyaca cevap veremeyecek kadar az olmasıdır. Emilim yetersizliği en sık D vitamini eksikliği sonucu oluşur. Bu durum nutrisyonel raşitizm olarak da tanımlanır. Nadiren fosfat alım eksikliğine bağlı da nutrisyonel raşitizm oluşabilir.

Süt çocukluğunda vitamin D ihtiyacı prenatal dönemde plasentadan geçen 25OH vitamin D ile postnatal dönemde ise ciltte ultraviyole maruziyeti ile karşılanır. Plasentadan geçen D vitamininin yarılanma süresi 2-3 hafta olup bu sürede alım başlamaz ise düzeyler hızla düşmeye başlar. D vitamini eksikliği en sık hızlı büyümenin mevcut olduğu 3 ay ile 3 yaş arasında ortaya çıkar.

D vitamini eksikliği için risk faktörleri

1. Annede gebelikte D vitamini eksikliği
2. Doğumdan sonra yeterli güneş görmemek veya ek D vitamini verilmemesi (anne sütünde D vitamini 25IU/L)

3. Koyu renkli cilt
4. Emilim bozuklukları (pankreasın egzokrin yetmezliği, antikonvulzan kullanımı, çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi)

Nutrisyonel Raşitizm

D vitamini ve/veya kalsiyum alımında eksiklik sonucu ortaya çıkan büyüme plağında bozulmuş kondrosit farklılaşması, mineralizasyonu ve bozulmuş osteoid mineralizasyonu nutrisyonel raşitizm olarak tanımlanır. Tanı öykü, fizik inceleme bulguları, biyokimya testleri ile konur ve radyolojik bulgular ile kesinleştirilir.

Nutrisyonel raşitizmin önlenmesi

Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında hayatın birinci haftasından itibaren 400 IU/gün D vitamini desteği verilmesi önerilir. Kanada’da yapılan bir randomize kontrollü çalışmada bu dozun 3 ay içinde 25 OH vitamin D3 düzeylerinin raşitizm açısından emniyetli düzey kabul edilen 30nmol/L çıkardığı gösterilmiştir.

Bir yaştan üzerinden 18 yaş bitimine kadar günlük 600 IU destek verilmesi önerilir. Gebelik ve emzirme dönemlerinde de benzer şekilde günlük 600 IU verilmesi önerilmektedir.

Raşitizmde Ayırıcı Tanı

- **Böbrek yetmezliği:** Böbrek yetmezliği olan kişilerde ortaya çıkan renal osteodistrifi azalmış 1,25(OH)₂ Vitamin D3 yapımı, asidoz ve sekonder hiperparatiroidinin neden olduğu bir kemik hastalığıdır. Raşitizm düşünülen olgularda kreatinin düzeyleri ölçülerek böbrek fonksiyonları incelenmelidir.
- **İskelet displazileri:** Alt ekstremitelerde görülen O-bine deformiteleri iskelet displazilerine bağlı da olabilmektedir. Biyokimyasal bulgular ayırıcı tanıda yardımcı olur.

- **Karaciğer hastalıkları:** Serum alkalen fosfataz yüksekliği karaciğer hastalıklarına bağlı da olabilmektedir.
- **Geçici hiperfosfatazemi:** İzole alkalen fosfataz yüksekliği, süt çocukluğu döneminde genellikle enfeksiyonları takiben ortaya çıkan bir durum olup raşitizmin klinik ve laboratuvar bulguları mevcut değildir. Genellikle alkalen fosfataz düzeyleri birkaç ayda kendiliğinden normale gelir.
- **Primer hipoparatiroidizm:** Belirgin hipokalsemi gözlenir ancak fosfor düzeyleri yüksektir ve raşitizmin klinik bulguları mevcut değildir
- **Hipofosfatazya:** Alkalen fosfataz düzeylerinin düşük bulunduğu nadir bir kalıtsal hastalıktır. Belirgin kemik demineralizasyonu olması raşitizme benzerlik gösterir. Çocukluk formunda süt dişlerinin erken kaybı gözlenir.

Nutrisyonel Raşitizm Tedavisi ve İzlemi

Vitamin D eksikliğinin tedavisi Vitamin D2 (ergokalsiferol) veya Vitamin D3 (kolekalsiferol) ile yerine koyma tedavisidir. Yaşa göre değişik dozlarda günlük oral tedavi veya tek yüksek doz (Stoss) tedavisi kullanılabilir (Tablo 3). Tedaviye günlük 30-50 mg/kg elementel kalsiyum eklenmesi önerilir. Özellikle PTH düzeyi yüksek olan çocuklarda D vitamini başladıktan sonra kalsiyum düzeylerinde belirgin düşme görülmesi “hungry bone (aç kemik)” sendromu olarak bilinir ve kalsiyum eklenmesi bu açıdan önemlidir. Tedavinin 3. ayından sonra tedaviye devam gerekip gerekmediği kontrol edilmelidir.

D vitamini tedavisine başladıktan 4 hafta sonra serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve idrarda kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçülmelidir. Bu dönemde kalsiyum ve fosforun normale gelmesi, alkalen fosfatazın düşmeye başlaması, idrarda kalsiyum/kreatinin oranının düşük olması beklenir. Aylık bu ölçümler ile tedavi monitörize edilir. Üç ayın sonunda radyolojik görüntüleme ile radyolojik bulguların da düzeldiği görülür.

Önerilen dozlarda ve sürede tedavi verilmesine karşın radyolojik ve biyokimyasal düzelme görülmeyen olgularda, malabsorbsiyon, tedaviye uyumsuzluk veya raşitizmin diğer tipleri düşünülmelidir.

Tablo III. Yaşa göre D vitamini yerine koyma tedavisinde kullanılan dozlar

Yaş	Günlük doz (3 ay süresince)	Tek doz	İdame günlük doz
<3 ay	2000 IU	Kullanılmaz	400 IU
3-12 ay	2000 IU	50 000 IU	400 IU
12 ay- 12 yaş	3000-6000 IU	150 000 IU	600 IU
>12 yaş	6000 IU	300 000 IU	600 IU

Raşitizm olmaksızın D vitamini eksikliği tedavisi

Süt çocukluğu ve çocukluk döneminde raşitizm bulguları olmaksızın 25 OH vitamin D düzeyinin 20 ng/ml (50 nmol/L) altında bulunduğu koşullarda D vitamini verilmesi önerilir. Dozlar hiperkalsemiyi önlemek açısından daha düşük tutulmalıdır. Bir ayın altındaki yenidoğanlara 400 IU/gün, daha büyüklerde ise yaşa göre doz 1000 IU/gün olacak şekilde arttırılır.

D vitaminine bağımlı raşitizm

1-alfa-hidroksilaz eksikliği ve hereditör D vitamini rezistansının her ikisi de hipokalsemi, hipofosfate mi, alkale n fosfataz yüksekliği ve raşitizm bulguları ile seyreden farklı hastalıklardır. Farmakolojik dozda D vitaminine cevap vermeleri nedeniyle daha önceleri D vitaminine bağımlı raşitizm olarak isimlendirilmekteydiler.

1-alfa-hidroksilaz eksikliği

Önceleri D vitaminine bağımlı raşitizm tip I diye bilinen bu hastalık 25-OH vitamin D'nin 1,25(OH)₂ vit D'ye dönüşümünü sağlayan 1-alfa-hidroksilaz enzimini kodlayan CYP27B1 geninin inaktive edici mutasyonları sonucu oluşur. Otozomal resessif kalıtım gösterir. Raşitizm bulguları hayatın ilk birinci yılında başlar. Bebekler ağır kalsiyum eksikliği nedeniyle tetani ile başvurabilirler. Orta derecede fosfor düşüklüğü ve PTH yüksekliği gibi biyokimyasal bulgulara ek olarak raşitizmin klinik bulguları görülür. Tanıda 25-OH vitamin D'nin normal, 1,25(OH)₂ vitamin D düzeylerinin düşük olması önemlidir.

Tedavide 1,25(OH)₂ vitamin D (kalsitriol) kullanılır. Başlangıç dozu 1 µgr/gün olup kemik bulguları düzeldikten sonra 0.25-1 µgr/gün olarak devam edilir. Hipokalsemiyi ve hiperparatiroidiyi düzeltip, hiperkalsüriyi önleyecek en düşük doz ile tedaviye devam edilir. Diyetle günlük yeterli kalsiyum (30-75 mg/kg/gün) alınmasına da dikkat edilmelidir.

Hereditör D vitamini rezistansı

Önceleri D vitaminine bağımlı raşitizm tip II diye bilinen end-organ direnci ile karakterize olan durumdur. Oldukça nadir olup bugüne kadar 100 civarında olgu bildirilmiştir. Otozomal resesif kalıtım gösterir. D vitamini reseptörünü kodlayan gende mutasyon nedeniyle oluşur. Doğumda normal görünen bebekler ilk 2 yıl içinde raşitizm bulguları gösterirler. Olguların 2/3'ünde alopesi gelişir. Yüksek doz kalsitriol ile birlikte kalsiyum tedavisi verilir. Günlük 2 mikrogram kalsitriol ve 1000 mg elementel kalsiyum ile tedaviye başlanıp 3 gram kalsiyum ve 30-60 mikrogram/gün kalsitriole kadar doz kademeli arttırılır. Haftalık biyokimyasal düzelme açısından kalsiyum, fosfat, alkali fosfat, kreatinin, PTH ve idrar Ca/Cr izlemleri yapılır. Tedaviye 3-5 ay arası devam edilmesine karşın düzelme olmaması tedaviye cevap olmadığını gösterir.

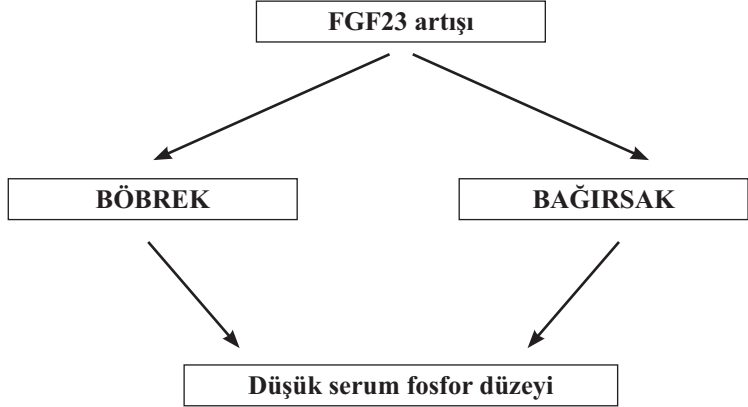
Hereditör hipofosfatemik raşitizm

D vitamini eksikliği bulguları göstermesine karşın yüksek doz D vitamini ile tedavi edilemeyen bu durum önceleri vitamin D'ye dirençli raşitizm olarak tanımlanmış ise de daha sonra böbrekten fosfat kaybı sonucu oluştuğu anlaşıldı ve hipofosfatemik rikets olarak isimlendirilmiştir.

Fosfat dengesinin ana düzenleyicileri Paratiroid hormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve 1,25 (OH)₂ vitamin D dir.

Kalsiyum ve fosfat düzeyleri birbiri ile ters ilişkili olup birinin azalması diğerrinin artışına neden olur. Böbrek proksimal tübülünde fosfat Emilimini kontrol eden tip 2 kotransporter (NaPi 2a ve NaPi2c) SLC34A1 ve SLC34A3 genlerinin ürünüdür. FGF23 her iki kotransporterı baskılayarak fosfat Emilimini azaltır ve hipofosfatemiyeye neden olur. FGF23 etkisi için "klotho" proteinine ihtiyaç vardır. Klotho proteini FGF reseptörüne bağlanarak PTH salınımını baskılar. Hipofosfatemik raşitizmin hereditör formları X'e bağılı dominant, otozomal dominant ve otozomal resesif olarak kalıtım gösterir. Ayrıca hiperkalsüri ile seyreden hipofosfatemik raşitizm de tanımlanmıştır.

	PHEX	FGF23	DMP-1	ENPP1
Lokus	Xp22.1-p22.2	12p13.3	4q21-25	6q22-q23
Kalıtım	X'e bağlı dominant	Otozomal dominant	Otozomal resesif	Otozomal resesif
Egzon sayısı	22	3	6	25
Fonksiyon	Kemik serisi hücrelerinde osteoblast ve osteositlerde kemik yapımına yardımcı olmak			İmmatür mineralizasyonu inhibe etmek
Mutasyon tipi	Fonksiyon kaybı	Fonksiyon kazanımı	Fonksiyon kaybı	Fonksiyon kaybı
Etki	MEPE ayrılmasında kesinti	FGF23 aşırı ekspresyonu	FGF23 down regülasyonun yetersizliği	FGF23 düzeyinin artışı



Şekil 1. Hereditör hipofosfatemik raşitizmde etkisi olan genlerin patofizyolojideki rolleri

X'e bağlı dominant form

Sıklığı 1/20.000 canlı doğum olarak bildirilmiştir. Sorumlu gen PHEX (Phosphate regulating Endopeptidase on the X chromosome) olarak tanımlanmıştır. Hipofosfatemik raşitizmlı olgularda en sık bu gene ile ilişkili fonksiyon kaybı ile giden mutasyonlar tanımlanmıştır. PHEX mutasyonları, 118 ailenin

incelendiği bir çalışmada ailesel olgularda % 87, sporadik olanlarda ise % 72 oranında gösterilmiştir. Klinik bulgular, hipofosfatemiyeye bağlı büyümede azalma, bacaklarda eğrilik, kemik ağrıları, tendon ve ligament kalsifikasyonları olarak sayılabilir. Dentin defektleri diş apsesi ve erken diş çürüklerine neden olabilir. Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kraniosinostozis eşlik eden bulgulardır. Tedavi ile ilgili veya hastalığın neden olduğu durum olabileceği düşünülmektedir. Tendon, ligament ve eklem kalsifikasyonu (ent-ezopati) özellikle erişkinde sık görülen bir bulgudur.

Otozomal dominant form

FGF23 genindeki aktive edici mutasyonlara bağlı oluşur. Mutant gen tarafından yapılan FGF23 düzeyleri artar ve renal fosfor reabsorbsiyonu inhibe olur. Klinik bulgular X'e bağlı olan tipe benzer erken çocukluk döneminde fosfat kaybı ve raşitizmin klinik bulguları görülürken puberteden sonra fosfat kaybı düzelebilir. Bu hastalarda demir eksikliğinin hipofosfateminin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle demir eksikliği varsa düzeltilmesi önemlidir. Bazı olgularda demir eksikliği düzeldikten sonra fosfor ve kalsitriol tedavisine ihtiyacın ortadan kalktığı gösterilmiştir.

Otozomal resesif form

Hiperkalsüri olmaksızın otozomal resesif hipofosfatemik rikets *DMP1* (Dentin matriks protein 1) veya *ENPP1* (endonükleotid pirofosfataz/fosfodiesteraz 1) gen mutasyonları ile oluşur. Her iki mutasyon da FGF23 ekspresyonunda artış yaparak hipofosfatemiyeye neden olur.

Hiperkalsüri ile birlikte hipofosfatemik raşitizm

Otozomal resesif kalıtım gösteren renal tip 2c sodyum fosfat kotransporterini kodlayan *SLC34A3* geninde mutasyon nedeniyle oluşur. Burada farklı olarak kalsitriol konsantrasyonları normal veya yüksek olup hiperkalsüri buna sekonder artmış intestinal kalsiyum absorbsiyonu ile ilgilidir. Tedavide sadece fosfat kullanımı yeterlidir.

Dent hastalığı (X'e bağlı resesif nefrolitiazis)

X'e bağlı kalıtım gösteren proksimal tübüler bozukluk sonucu ortaya çıkan proksimal tübüler solid kaybı (glükozüri, aminosidüri, fosfatüri) ve eşlik eden hiperkalsüri, nefrokalsinozis, böbrek taşı, böbrek yetmezliği ve bazı hastalarda rikets bulguları (%25 olguda) görülür. İdrarda düşük moleküler ağırlıklı protein olan beta 2 mikroglobülin ve retinol bağlayıcı protein ölçülmesi faydalıdır. Olguların % 60'ında *CLCN5* geninde % 15'inde *OCRL1* geninde mutasyon gösterilmiştir.

Hipofosfatemik Raşitizm Tedavisi

Günümüzde kullanılan tedavi yaklaşık 30 yıldır aynı olup oral fosfat ve kalsitriolden oluşmaktadır. Oral fosfat verilmesi plazma iyonize kalsiyum düzeyini düşürür ve PTH düzeyi artar ve sekonder hiperparatiroidi ortaya çıkar ve bu durum kemik hastalığının daha da ağırlaşmasına neden olur. Bu nedenle tedaviye kalsitriol eklenmelidir. Kalsitriol 10-20 ng/kg/doz olacak şekilde günde iki dozda verilir. Fosfat tedavisi günde 4-5 dozda eşit aralıklar ile 40 mg elementel fosfor/kg olacak şekilde başlanır. Gece dozu önemlidir. Gerekirse doz 250-500 mg basamaklı olarak artırılır. Maksimum doz 3500 mg/gündür. Fosfat tablet kullanamayan küçük çocuklarda joulie's solüsyonu (50 mg elementel fosfor/ml) kullanılabilir.

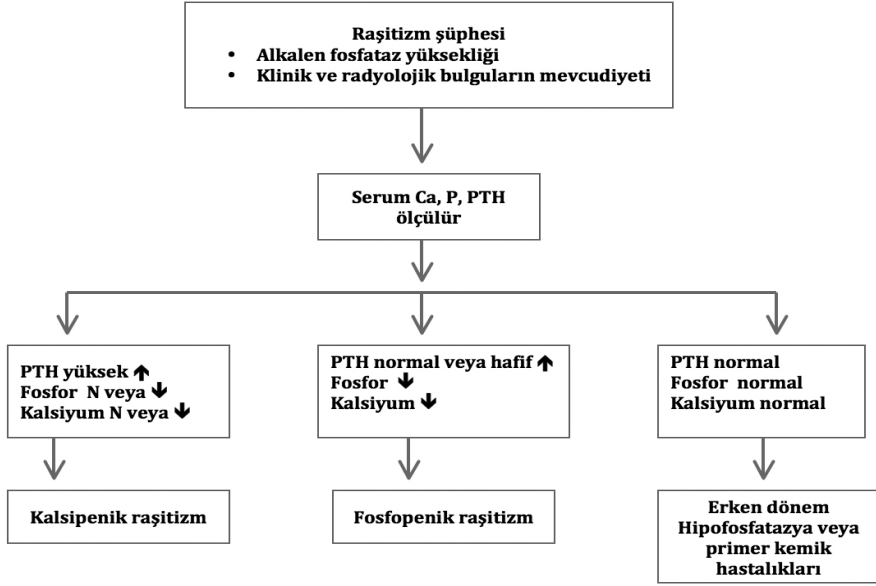
Tedavi kullanan çocuklar her 3 ayda bir kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz, kreatinin ve idrar kalsiyum atılımı ile izlenmelidir. İzlemlerde büyüme takibi önem taşır. Nefrokalsinozis açısından yıllık renal ultrasonografi izlemi uygun olur.

Tedavinin yan etkileri

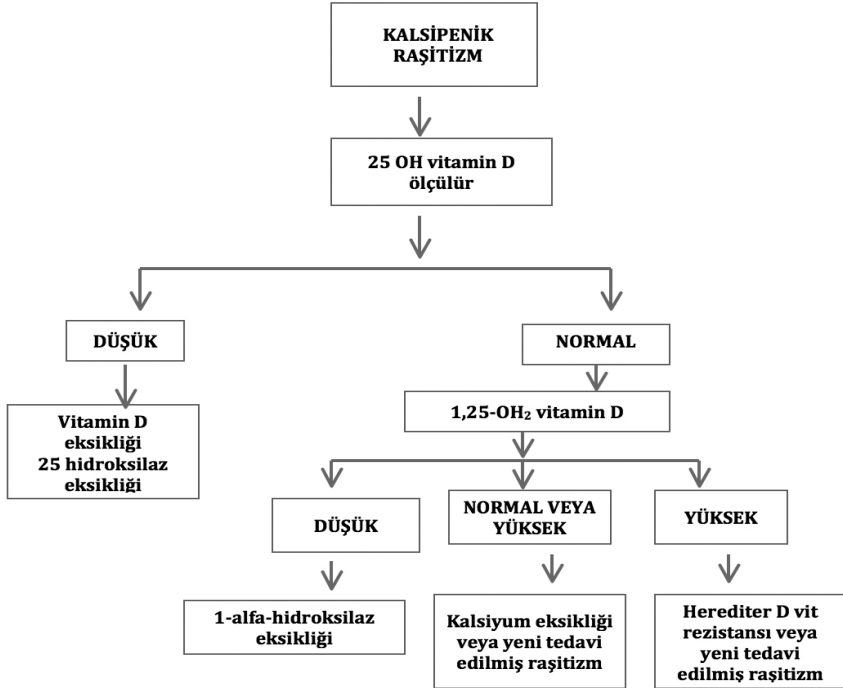
En önemli iki yan etki nefrokalsinozis ve hiperparatiroididir.

Nefrokalsinozis aralıklı hiperkalsemi ve hiperkalsüri sonucu oluşabilir. Yakın izlem ve kalsitriol dozunun ayarlanması gerekir. Fosfat tedavisinin düzenli alınmaması da nefrokalsinozis oluşumunu hızlandırır. Tedaviye tiyazid grubu diüretiklerin eklenmesi nefrokalsinozis gelişimini geciktirir.

Hiperparatiroidi tedaviye kalsitriol eklense bile görülebilir ve uygun şekilde tedavi edilmez ise tersiyer hiperparatiroidi (otonom) oluşabilir ve cerrahi tedavi gerekebilir. Kalsimimetik (cinacalcet) kullanımının faydası ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.



Şekil 3. Raşitizm düşünülen olgularda tanıya yaklaşım algoritması



Şekil 4. Kalsipenik raşitizmde tanısal yaklaşım

KAYNAKLAR

1. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000; 26:345.
2. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:657.
3. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:674.
4. Beck-Nielsen SS, Jensen TK, Gram J, et al. Nutritional rickets in Denmark: a retrospective review of children's medical records from 1985 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009; 168:941.
5. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, et al. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009; 125:401.
6. Kapelari K, Köhle J, Kotzot D, Högler W. Iron Supplementation Associated With Loss of Phenotype in Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3388.
7. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007
8. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
9. Rauch F. The rachitic bone. *Endocr Dev* 2003; 6:69.
10. Robinson PD, Högler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91:564.
11. Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143:3179.
12. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:303.
13. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ* 2007; 177:161.
14. White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. *Kidney Int* 2001; 60:2079.
15. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23:411.

HİPERKALSEMİ

Dr. S. Dicle CANORUÇ*, Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU**

Hiperkalsemi çocukluk çağında nadir rastlanan bir bulgudur. Çocuklarda erişkinlerden daha az görülmekle beraber pediatrik yaş grubundaki gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Hiperkalseminin uygun şekilde tedavi edilmemesi renal, nörolojik ve kardiyolojik komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle saptandığında etiyolojiye yönelik tetkiklerin hızla yapılması gerekir. Uygun tedavi planı ile mümkün olan en kısa sürede normal kalsiyum düzeyi sağlanmasına çalışılmalıdır.

Serum kalsiyum düzeyi yüksek bulunduğunda tekrarlanan ölçümlerle doğrulanmalı, total kalsiyum seviyesini etkileyen faktörler göz önünde tutulmalıdır. Özellikle hemokonsantrasyon ve albümin düzeyi değerlendirilmelidir. Trombositopeni, multipl miyelom, hiperalbuminemide serum total kalsiyum seviyesi yüksek saptanırken iyonize kalsiyum düzeyi normal sınırlardadır. Asidoz, kalsiyumun plazma proteinine bağlanmasını azaltarak serbest, iyonize kalsiyum düzeyinde artışa neden olurken total kalsiyum seviyesinde değişiklik yapmaz. Albümin düzeyinin 4 g/dl'den fazla olduğu durumlarda iyonize kalsiyum düzeyi dikkate alınmalı ya da düzeltilmiş kalsiyum düzeyi aşağıdaki formül ile hesaplanmalıdır:

Düzeltilmiş kalsiyum: Ölçülen total kalsiyum (mg/dl) + $[0,8 \times (4 - \text{ölçülen albümin (g/dl)})]$

Çocuklarda kalsiyum düzeyi yaşa göre farklılık gösterir ve normal değerleri erişkinine göre daha yüksektir. Yaşa göre normal total kalsiyum düzeyleri **Tablo I**'de gösterilmiştir.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Tablo I. Yaşa göre normal serum total kalsiyum değerleri

Yaş	Serum total kalsiyum (mg/dl)
0-3 ay	8,8-11,3
1-5 yaş	9,4-10,8
6-12 yaş	9,4-10,3
12-20 yaş (erkek)	9,1-10,2
12-20 yaş (kız)	8,8-10

HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

Erişkinlerde hiperkalseminin en sık iki nedeni malignensi ve primer hiperparatroidi iken çocukluk çağında hiperkalsemi nedenleri yaşa göre farklılık gösterir ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken oldukça fazla etken vardır. Hiperkalsemi nedenleri **Tablo II**'de gösterilmiştir.

Tablo II. Hiperkalsemi nedenleri

Yenidoğan/süt çocuğu dönemi (<2 yaş)	Çocuk ve ergenlik dönemi (>2 yaş)
• İyatrojenik - o Fosfat eksikliği - o Prematür bebeklerin anne sütü ve standart mama ile beslenmesi - o Parenteral beslenme - o D ve A hipervitaminozu • Subkütan yağ nekrozu • Maternal hiperkalsemi • Kalıtsal metabolik hastalıklar - o Mavi bez (<i>blue diaper</i>) sendromu - o Laktaz eksikliği - o Dissakkarid intoleransı - o Bartter sendromu • Hipofosfatazya • Jansen's metafizyal kondroplazi • Kalsiyum duyarlı reseptör geninin inaktivasyon mutasyonu - o Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi - o Yenidoğanın ağır hiperparatiroidisi • Hiperparatiroidizm • IMAGe sendromu	• İyatrojenik - o Fazla kalsiyum alımı - o Fosfat eksikliği - o Parenteral beslenme • D vitamini entoksikasyonu - o Fazla alım - o Granülatöz hastalıklar - o Kronik inflamatuvar hastalıklar • Williams sendromu • İmmobilizasyon • Hiperparatiroidizm ▪ Primer (Sporadik, MEN*) ▪ Sekonder ▪ Tersiyer • Kalsiyuma duyarlı reseptörleri kodlayan gen mutasyonu • Malignensiye eşlik eden hiperkalsemi • Hipertiroidi • Adrenal yetmezlik • Feokromasitoma • İlaçlar (tiazid, lityum, sistemik retinoidler, teofilin, asetosilik asit) • Renal tübüler asidoz

*Multipl endokrin neoplazi

Yenidoğan ve süt çocuğu dönemine ait hiperkalsemi anneye ve bebeğe ait nedenlerden kaynaklanır. Anneye ait nedenler nispeten nadirdir ve geçicidir. Annede yüksek doz D vitamini veya metabolitlerinin kullanımı hiperkalsemiye neden olabilir. Annede D vitamini eksikliği, hipoparatiroidi, psödohipoparatiroidi veya renal tübüler asidoza bağlı hipokalsemi oluştuğunda adaptasyon mekanizmaları devreye girer hiperparatiroidi gelişir. Bu vakalarda serum kalsiyum seviyesi çoğunlukla normaldir ve birkaç hafta içerisinde hiperparatiroidi kendiliğinden düzelir, yenidoğanın geçici hiperparatiroidisi olarak bilinir. Yenidoğanlarda hiperparatiroidinin başka bir nedeni plasental kalsiyum taşınmasında bozukluk sonucu meydana geldiği düşünülen, asimetrik yüz yapısı, düzleşmiş nazal köprü, hepatosplenomegali, iskelet deformiteleri, kırıklar ve gelişim geriliği ile seyreden mukopolipidoz tip 2'dir.

Kalsiyum miktarı fazla mamalar ile beslenen küçük çocuklarda hiperkalsemi gelişebilir. Fosfat eksikliği hiperkalsemi ve kemik mineralizasyonunda bozulmaya yol açar. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uygun hazırlanmayan total parenteral beslenmesi, prematür bebeklerin anne sütü veya hazır mamalar ile beslenmesi hipofosfatemiyeye neden olur ve bu duruma sekonder hiperkalsemi gelişir. Hipofosfatemiyeye fibroblast büyüme faktörü 23'ün ve fosfat regüle edici bir hormon olan fosfatoninin dolaşımdaki miktarını baskılar ve kalsitriol üretimini artırır. Kalsitriol düzeyindeki artış hiperkalsemi ile sonuçlanır. Yoğun bakımda yatan bebeklerde uygulanan ekstrakorporeal membran oksijenizasyon da mekanizması bilinmeyen bir şekilde hiperkalsemiye neden olur.

Asfiktik doğumların bir kısmında veya öyküsünde asfiksi olmayan bazı bebeklerde subkutan yağ nekrozu gelişebilir. Subkutan yağ nekrozu sonrası oluşan nodüllerde kalsiyum birikir, biriken kalsiyumun ekstrasellüler mesafeye geçişi nedeni ile hiperkalsemi görülebilir. Ayrıca bu olgularda enflamasyon ile ilişkili prostoglandin E, intörlökin 1-6 ve makrofajlardan sentezlenen kalsitriolün de hiperkalsemi gelişiminde etkisi vardır.

Süt çocuğu döneminde hiperkalsemi vakalarının bir kısmında neden saptanamamaktadır. **İdiyopatik infantil hiperkalsemi (Lightwood sendromu)** olarak tanımlanır. Neden saptanamayan semptomatik veya asemptomatik bu olgularda fosfat düzeyi normal ve paratiroid hormon (PTH) düzeyi baskılı olarak bulunur. Tipik olarak altı aydan sonra ortaya çıkan hafif hiperkalsemi tablosu çoğunlukla bebeklik döneminden sonra geriler.

Kalsiyuma duyarlı reseptörleri kodlayan genin mutasyonlarına bağlı hiperkalsemi

Kalsiyuma duyarlı reseptörleri kodlayan gende fonksiyon kaybına yol açan heterozigot veya homozigot mutasyonlar hiperkalsemiye neden olur. Hücre dışı iyonize kalsiyum düzeyine oldukça duyarlı olan bu reseptörleri kodlayan gendeki fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar PTH salgılanmasının baskılanma eşiğini değiştirir. Heterozigot mutasyonlar klinik olarak daha hafif bir tablo oluştururlar. Bu hafif tablo **Ailesel Benign Hiperkalsemi (FBH)** veya **Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi tip 1 (FHH)** olarak adlandırılır. Otozomal dominant kalıtılır. Asemptomatik hafif hiperkalsemi ve idrar kalsiyum atılımının düşük olduğu bir tabloya neden olur. Hiperkalsemiye rağmen normal ya da yüksek PTH düzeyi, magnezyum yüksekliği, hipofosfatemisi görülür. Alkalen fosfataz ve kalsitriol düzeyi yüksektir. Kalsiyum klirensi çoğunlukla 0,01 değerinin altındadır. Kalsiyum klirensi= (idrar kalsiyum x kan kreatinin) / (kan kalsiyum x idrar kreatinin) formülü ile hesaplanır. Hiperkalsiüri olması nedeni ile nefrolitiazis, nefrokalsinozis görülmez. İleri yaşlarda topluma göre biraz daha sık pankreatit, kolelitiazis, kondrokalsinozis, damar duvarlarında erken kalsifikasyonlar görülebilir. Hiperkalsemi subtotal paratiroidektomiden sonra da devam ettiği için cerrahi kontrendikedir.

Kalsiyuma duyarlı reseptörleri kodlayan *CASR* genindeki otozomal dominant homozigot fonksiyon kaybettirici mutasyonlar daha ağır ve erken dönemde ciddi bir klinik tablo ile karşımıza çıkar. **Yenidoğanın Ağır Hiperparatiroidisi** olarak adlandırılır. Nadir görülür. Yaşamın ilk günlerinde çoklu kırıkların da görülebildiği ağır metabolik kemik hastalığı tablosu vardır. Kalsiyum düzeyi 20 mg/dl'den yüksektir, PTH düzeyi yüksektir ve rölatif hipokalsiüri ile kendini gösterir. Aile öyküsünde erken başlangıçlı hiperkalsemi vakalarının olması bu tanıyı kuvvetlendirir. Hipotoni, beslenme güçlükleri, respiratuvar distress vardır. Tanı anında metafizyel düzensizlikler, subperiosteal erozyon ve toraks deformiteleri görülebilir.

D vitamini entoksikasyonu

D vitamininin günlük ihtiyaç olarak idame dozda önerildiği süt çocukluğu döneminde daha sık görülür. Bu yaş grubunda D vitamini entoksikasyonu ailenin

önerilen vitamini yanlış kullanması, sağlık personelinin uygun olmayan miktarda D vitamini önermesi, diş çıkarma veya yürümede gecikme gibi nedenlerle reçete edilmeksizin ailenin çocuğuna kendi kendine gereksiz ve yüksek dozda D vitamini vermesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca raşitizm, hipoparatiroidi ve hipokalsemi yapabilen nedenlerle tedavi amaçlı ihtiyaçtan fazla miktarda D vitamini kullanılması da D vitamini entoksikasyonuna yol açmaktadır. Çocuklarda yüksek dozda D vitamini alımı dışında nadir olarak inflamatuvar ve granülo-matöz hastalıklar ile malignitelerin seyrinde de D hipervitaminozu görülmektedir. D hipervitaminozuna yol açan bu grup hastalıklarda $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 (kalsitriol, aktif D vitamini) yapımı artmaktadır. Granülo-matöz ve inflamatuvar hastalıklarda monositlerde 1α -hidroksilaz enzim ekspresyonu olmakta ve bu enzim ile 25-hidroksi vitamin D_3 kalsitriole dönüşmektedir. Bu hastalıklar endojen vitamin D entoksikasyonuna neden olarak hiperkalsemi yapar. Kedi tırmığı hastalığı, histoplazmoz, koksidiyoidomikoz, lepra ve tüberküloz gibi enfeksiyöz hastalıklarda hiperkalsemi görülür. T hücre ve makrofajlarda 25(OH) vitamin D'nin aktif D vitamini olan kalsitrole dönüşümünü sağlayan 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu olması hiperkalsemiden sorumlu tutulmaktadır.

Hiperparatiroidi

Hiperparatiroidi patofizyolojik olarak primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır. Primer hiperparatiroidi bir veya daha fazla paratiroid bezinden PTH salgılanmasının artışıdır. Sekonder hiperparatiroidi ise hipokalsemi nedeniyle PTH salgılanmasının artışı sonucunda ortaya çıkar. Sekonder hiperparatiroidi bulunan bir kısım hastada paratiroid bezlerin otonom fonksiyon kazandığı ve hiperplaziye uğradığı görülür, bu durum tersiyer hiperparatiroidi olarak adlandırılır.

Çocukluk çağında primer hiperparatiroidi sıklığı tam bilinmemekle birlikte nadir görülen bir durumdur. Erişkinlerde ise bunun aksine hiperkalseminin en sık nedenlerinden biridir. Primer hiperparatiroidinin yaklaşık % 85'i benign tek adenom, % 12-13'ü paratiroid hiperplazisinden, % 1-2'si karsinomdan kaynaklanmaktadır. Hiperkalsemi yanında PTH, kalsitriol, magnezyum, alkalen fosfataz (ALP) yüksek, fosfat düzeyi düşüktür.

Pediyatrik yaş grubunda 3-19 yaş arasında, ortalama 12,8 yaşında görülür. Fransa'da 20 yıllık çocukluk çağı primer hiperparatiroidi tecrübelerini aktardıkları, günümüze kadar yayınlanmış en geniş seride 55 vaka bildirilmiştir. Bu vakaların %20 'si yenidoğan, %80'i ise ergenlik döneminde tanı almıştır. Çocuklarda, ergenlikte ve erişkinlerde primer hiperparatiroidinin en sık nedeni sporadik paratiroid adenomudur. Adenoma yol açan neden çoğunlukla belli değildir. Yenidoğanlarda diğer yaş grubundaki çocuklar ve erişkinlerin aksine paratiroid adenomu yerine sıklıkla paratiroid bezinin hiperplazisi hiperparatiroidiye yol açar. Yenidoğanlarda kemik kırıkları, kemik deformiteleri doğumda da görülebilir ve mineralizasyon bozukluğu, yoğun osteoklastik kemik rezorbsiyonunu yansıtır. Göğüs kafesi kıkırdakları etkilenmiş ise solunum problemleri görülebilir.

Primer hiperparatiroidi genellikle sporadik olmakla beraber otozomal dominant kalıtılan **multipl endokrin neoplazinin** (MEN) bileşeni olarak da karşımıza çıkabilir. MEN'li olgular tiplerine göre farklı bulgular gösterirler. Tip 1 MEN tanılı hastaların %90'ında paratiroid tümörü görülür. Paratiroid tümörü dışında hastaların %60'ında pankreatik tümör, %30'unda ön hipofiz adenomu, daha az sıklıkla adenokortikal veya karsinoid tümör görülür. Bu tümörler içerisinde ilk bulgu genellikle paratiroid bezi ile ilişkilidir. Paratiroid hiperplazisi asimetrik, bir veya iki paratiroid bezindedir, nadiren dört bezin hiperplazisine rastlanır. MEN tip I genellikle ikinci dekatta ortaya çıkmasına rağmen çocukluk yaş grubunda saptanan vakalar da mevcuttur. 11q13 lokalizasyonunda bulunan *MEN1* genindeki inaktivasyon mutasyonu bu tablodan sorumludur. Bu gen bir tümör supresör protein olan MENIN'i kodlar. MEN tip1 tanısı alan olguların aile bireyleri de taranmalıdır. Aileye genetik danışma verilmelidir.

MEN tip 2'nin üç farklı varyantı vardır. Bu üç varyant *RET* proto-onkogeninde mutasyonlar ile ilişkilidir, bazı mutasyonlar daha agresif tümör oluşumlarına neden olabilir. Bu nedenle aile çalışmaları önemlidir ve riskli mutasyonları taşıyanlarda erken yaşta medüller tiroid karsinomu gelişebileceğinden bu olgulara erken yaşta profilaktik tiroidektomi önerilebilir. Tip 2 MEN olguları içinde en sık görülen MEN2A varyantıdır. Bu vakaların %20-30'unda paratiroid hiperplazisi vardır. Bu varyantın diğer bileşenleri feokromositoma (%50) ve medüller tiroid karsinomudur (%90). MEN2B'de ise paratiroid patolojisi

nadirdir, feokromasitoma, mukozal nörofibromlar ve bağırsakta otonoganglion disfonksiyonları görülür. MEN3 olgularında sadece medüller tiroid karsinomu vardır. Erişkinlerde görülen MEN4 olgularında ise paratiroid bezi, ön hipofiz, adrenal bez, böbrek veya serviks tümörleri görülebilir. *CDKN1B* gen mutasyonları sonucu oluşur. Tablo III’de MEN tipleri, sorumlu genler ve klinik bulguları özetlenmiştir.

Tablo III. *Multipl Endokrin Neoplazi Tipleri ve Özellikleri*

Tip	Gen	Özellikleri
MEN 1	<i>MEN1</i> (OD)	Paratiroid (%90), pankreatik (%30-70), hipofiz (%30-40), adrenokortikal (%40), anjiyofibrom (%85)
MEN 2A	<i>RET</i> (OD)	Medüller tiroid karsinomu (%90), feokromositom (%50), paratiroid hiperplazisi (20-30), liken amiloidoz, megakolon
MEN 2B	<i>RET</i> (OD)	Medüller tiroid karsinom (>%90), feokromositom (%40-50), mukozal nöromlar, megakolon, marfanoid yapı
MEN2C	<i>RET</i> (OD)	Medüller tiroid karsinomu (%100)
MEN 4	<i>CDKN1B</i> (OD)	Paratiroid, pitüiter, testiküler/servikal, renal, adrenal

Diğer hiperkalsemi nedenleri

İmmobilizasyon hem çocukluk hem de erişkin dönemde görülen hiperkalsemi ve hiperkalsiüri nedenidir. İmmobilizasyon durumunda osteoblastik kemik oluşumu belirgin azalırken osteoklastik kemik rezorpsiyonunda belirgin artma olur. Kemik yenilenmesindeki bu dengesizlik fazla miktarda kalsiyumun kemikten ayrılmasına neden olur ve kemik kitlesinde belirgin azalma olur, osteoporoza neden olur.

Kronik A vitamini kullanımında da hiperkalsemi görülebilir. A vitamini entoksikasyonunda anoreksi, kaşıntı, huzursuzluk, kemik ağrısı, hassas kemik şişliği görülür. A vitamini analogu olan ATRA kullanımı da ciddi hiperkalsemi yapabilir.

Williams-Beuren sendromu 7. kromozomun uzun kolunda 26-28 lokusunu içeren bölgenin homozigot delesyonu sonucu oluşur. Sendromun karakteristik özellikleri büyüme ve gelişme geriliği, epikantus, malar hipoplazi, basık burun kökü, belirgin alt dudak, yay şeklinde üst dudak, tipik yüz şekli, supra-valvüler aort ve pulmoner stenoz, renal, mezenterik ve çölyak arterlerde stenozdur. Olguların %15'inde hiperkalsemi görülür. Bu vakalarda hiperkalsemi tipik olarak bebeklik döneminde ortaya çıkar ve genellikle 2-4 yaş arasında kaybolur. Kalsitriol ve fosfat düzeyleri yüksek, PTH baskılıdır.

Jansen tipi metafizyal displazi hiperkalseminin nadir nedenlerinden biridir. PTH/PTHrP reseptörünü kodlayan *PTHRI* genindeki heterozigot mutasyon sonucu oluşur. Kemik rezorpsiyonu, metafizer defektler, kalsitriol yüksekliği ve gelişme geriliği görülür. Hipofosfatazya, mavi bez (blue diaper) sendromu, Bartter sendromu, IMAGE (Intrauterin büyüme geriliği, metafizer displazi, adrenal hipoplazi, genital anomali) sendromunda, konjenital laktaz ve disakkaridaz eksikliğinde, distal renal tübüler asidozda, ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu, adrenal yetersizlik, ağır konjenital hipotiroidi ve hipertiroidide de hiperkalsemi görülebilir.

Kanser tanılı çocuk hastaların yaklaşık %1'inden azında hiperkalsemi görülür. Lösemi, lenfoma, miyelom, nöroblastom, hepatosellüler karsinom, over karsinomu, hepatoblastom, rabdomyosarkom, santral sinir sistemi kanserleri ve disgerminomlu hastalarda hiperkalsemi bildirilmiştir. Malignensi iskeletin tümör hücreleri ile invazyonu veya osteoklastik kemik rezorpsiyonunu aktive eden humoral faktörlerle hiperkalsemiye neden olur.

Malignensi ilişkili hiperkalsemide en sık gösterilmiş humoral faktör PTH-rP'dir. Tümörden üretilen ve hiperkalsemi ile ilişkili olduğu gösterilmiş diğer moleküller kalsitriol, prostoglandinler, interlökin 1 ve 6, transforming büyüme faktör beta ve tümör nekroz faktördür.

Tirotoksikoz T3 ile osteoklasik kemik rezorpsiyonunu doğrudan uyarak hafif hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve PTH düşüklüğüne neden olabilir. Adrenal yetmezliklerde de mekanizması henüz kesin anlaşılamamış bir şekilde hiperkalsemi görülebilir.

Hiperkalsemi semptom ve bulguları

Hiperkalsemi semptom ve bulguları hastanın yaşına, hiperkalsemi süresine, serum kalsiyum konsantrasyonuna bağlı değişir. Hafif düzey yükseklikler genellikle belirti vermeden, rutin biyokimyasal incelemede tesadüfen fark edilir. Bunun dışında hiperkalsemi çoğunlukla gastrointestinal ve nörolojik bulgular ile kendini gösterir. İştahsızlık, bulantı ve kusma dehidratasyona neden olur, dehidratasyon hiperkalsemiyi ağırlaştırır, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını azaltır. Hiperkalseminin tedavi edilmeden devam etmesi tübül-lerde kalsiyum fosfat tuzlarının depolanmasına, tübüler obstrüksiyon ve taş oluşumuna yol açabilir. Bu durum tübüler disfonksiyona ve sonuçta kronik interstisiyel nefrite yol açabilir. Renal komplikasyonların sonucu olarak idrarı konsantre etme yeteneğinin bozulması, poliüri, polidipsi, hematüri görülebilir. Hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, ürolitiazise ve kronik interstisiyel nefrite sekonder kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.

Gastrointestinal sistem bulguları kabızlık, bulantı ve karın ağrısıdır. Kabızlığın dehidratasyon ve barsak motilitesinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastaların % 20'sinde karın ağrısı görülür.

Hiperkalseminin nörolojik bulguları kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin azalması olabilir. Akut ve ağır hiperkalsemide apati, konfüzyon ve koma görülebilir.

Hiperkalseminin kalp üzerinde pozitif inotropik etkisi vardır bu nedenle hipertansiyon görülebilir. Ciddi hiperkalsemide aritmi riski vardır, EKG'de Q-T mesafesi kısalır. Kronik hiperkalsemide kalsiyum, kalp kapakçıklarında depolanabilir.

Hiperkalsemide yumuşak dokularda kalsifikasyonlar meydana gelebilir. Ciltte kalsiyum fosfat depolanmasına bağlı kaşıntı olabilir. Palpebral ve konjonktival kalsifikasyon saptanabilir.

İki yaşın altındaki çocuklarda semptom ve bulgular genellikle spesifik değildir.

Sistemlere göre hiperkalseminin neden olduğu semptom ve bulgular **Tablo IV**'de özetlenmiştir.

Tablo IV. Hiperkalseminin neden olduğu semptom ve bulgular

Sinir Sistemi	Gastrointestinal Sistem	Böbrekler
Kişilik ve davranış değişiklikleri	Gastrit	Böbrek taşı
Nadiren nöbet	Paralitik ileus, kabızlık	Böbrek yetmezliği
Baş ağrısı	Anoreksi	Dehidratasyon
Proksimal kas güçsüzlüğü	Ektopik kalsifikasyon, pankreatit	Poliüri, polidipsi
Jeneralize miyopati	Bulantı ve kusma	
Hipotoni	Abdominal kramp	
İrritabilite	Kilo alamama, iştahsızlık	
Halüsinasyon		
Konfüzyon, laterji, stupor		
İskelet Sistemi	Diğer	
Kemik ağrısı	Konjunktivit	
Ektopik kalsifikasyon	Band keratopati	
	Kaşıntı	

Hiperkalsemi saptanan hastanın değerlendirilmesi

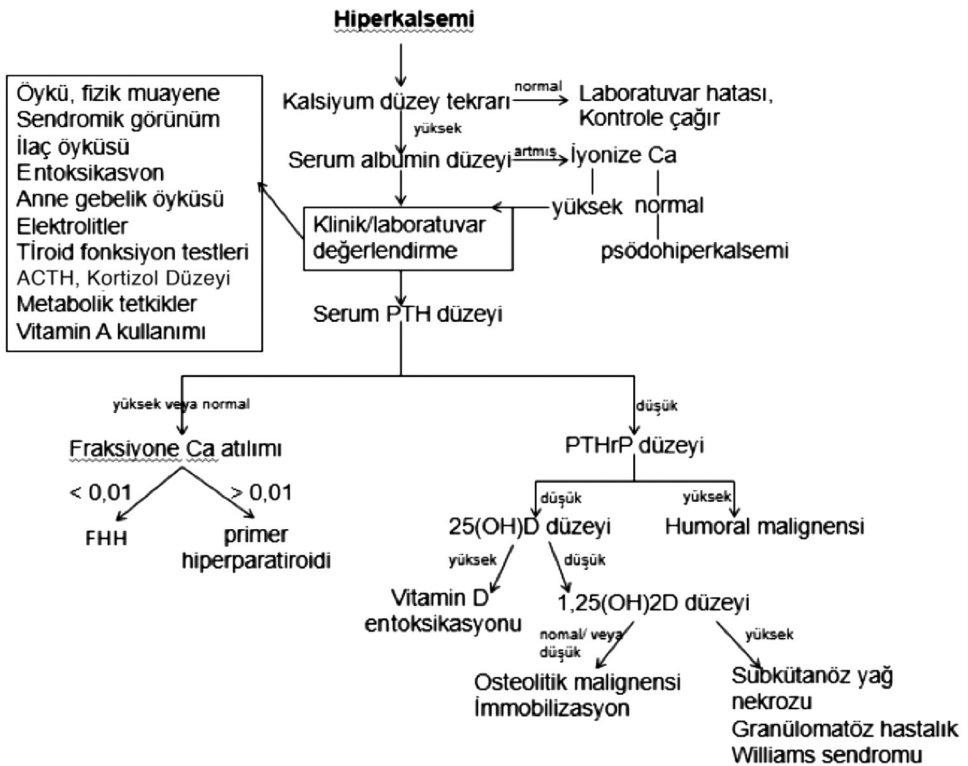
Hiperkalsemi etiyolojisini aydınlatmak tedaviye yön vermek açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla hikaye, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerinden yararlanılır. Öykü ve fizik muayeneden elde edilebilecek ipuçları, ayırıcı tanıda yardımcı laboratuvar testleri, hiperkalsemi etiyolojisinde dikkat edilmesi gerekenler **TabloV**'de sıralanmıştır. Anamnez hiperkalsemi etyolojisi hakkında ipuçları verebilir. D vitamini, A vitamini ve analogları, tiazid grubu diüretikler, kalsiyum kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. Ailede kalsiyum artışı veya renal taş tespit edilmiş kişilerin varlığı öğrenilmelidir. Fizik muayenede sendromik görünüm ayırıcı tanıda önemlidir.

Hiperkalseminin laboratuvar hatasından kaynaklanmadığından emin olunmalıdır. Total ve iyonize kalsiyum düzeyi, serum proteinleri ile beraber ölçülerek hiperkalsemiden emin olunduktan sonra idrarda kalsiyum atılımı değerlendirilmelidir. Hastada hiperkalsemi mevcutken idrarda kalsiyum atılımının düşük bulunması büyük olasılıkla kalsiyuma duyarlı reseptörleri kodlayan gendeki mutasyonları düşündürür. Serum PTH seviyesi etyolojik değerlendirmede yardımcıdır. PTH, primer ve sekonder hiperparatiroidide yüksek bulunur. Sekonder hiperparatiroidiye yol açacak bir neden yoksa hiperkalsiüminin eşlik ettiği hiperkalsemi ve hipofosfatemi bulunan çocuk ve adolesanlarda primer hiperparatiroidi araştırılmalıdır. Çocuk ve adolesanlarda primer hiperparatiroidinin tanısı genellikle tekrarlanan ölçümlerle serum Ca, P ve PTH düzeyleri konur. Kemiklerde subperiostal rezorpsiyon, osteitis fibrosa sistika ve "brown tumor"saptanabilir. Biyokimyasal tetkiklerle primer hiperparatiroidi düşünülen hastalarda sintigrafi (^{99m}Tc- sestamibi), ultrasonografi, tomografi ve man-

yetik rezonans görüntüleme paratiroid bezinde adenom tespitinde yardımcıdır. Aile öyküsü varsa MEN araştırılmalıdır.

D hipervitaminozunda serum total ve iyonize kalsiyum düzeyi ile idrarda kalsiyum atılımı yüksek bulunur. Hiperkalsemiye bağlı olarak PTH baskılanmıştır. 25-OH vitamin D düzeyinin artışı yüksek dozda D vitamini alımına bağlı hiperkalsemi tanısını doğrular. Ekzojen olarak kalsitriol alan hastalarda veya granülomatoz, kronik inflamatuvar veya lenfomatöz hastalıklara bağlı hiperkalsemide kalsitriol düzeyi artmıştır. Malignitelerde PTHrP artışı hiperkalsemiye neden olabileceğinden bu hastalarda ölçümü faydalıdır. Hiperkalseminin tanı ve ayırıcı tanısında kullanılan algoritma **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Hiperkalsemi sonucunda ortaya çıkan hiperkalsiüri, poliüri, polidipsi ve nefrokalsinozise bağlı böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozulmuştur. Renal ultrasonografide medüller ekojenitede artma, nefrokalsinozis ve hiperkalsemi süresi ile ilişkili olarak ürolitiazis saptanabilir. EKG'de QT aralığı kısa bulunabilir.



FHH: ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi

Şekil 1. Hiperkalsemiye yol açan nedenlerin ayırıcı tanısında kullanılan algoritma

Tablo V. Hiperkalsemi değerlendirmesi**Hikaye**

- Hiperkalsemi düşündürecek semptomlar açısından detaylı öykü
- Alta yatan olası malignensi açısından detaylı öykü
- Yenidoğanlarda, annenin detaylı gebelik öyküsü
- İlaç ve beslenme öyküsü, alternatif tıbbi ürün kullanımı, D vitamini, A vitamini ve analogları, tiazid grubu diüretik kullanımı ve dozları,
- Aile öyküsü (böbrek taşı, paratiroidektomi, MEN)

Fizik muayene

- Dehidratasyon varlığı ve derecesi
- Hipertansiyon (Ca vazokonstriktif etkisi nedeniyle), aritmi (ST segmentin kısalması, buna bağlı kalp bloğu ya da asistol)
- Sendromik bulgular
- Ektopik/subkütan kalsifikasyon
- Kısa boy
- Kemik ağrısı, kırık
- Jeneralize lenfadenopati, organomegali

Laboratuvar tetkikleri

- Kan; Ca, iCa, P, ALP, elektrolitler, kreatinin, paratiroid hormonu (PTH), 25-hidroksi vitamin D, 1,25(OH)₂D, PTHrP,
- İdrar; kalsiyum, fosfat, kreatinin düzeyi

İleri inceleme

- Renal ultrasonografi (nefrokalosinozis, nefrolitiazis, paratiroid adenomu)
- Anne-baba laboratuvar tetkikleri
- Kemik grafileri (osteopeni, kırık, iskelet displazileri, subperiostal kemik rezorpsiyonu)
- Paratiroid bezi görüntülemesi (sintigrafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme)

Tablo VI. Hiperkalsemi ayırıcı tanısında laboratuvar bulguları

	Serum kalsiyum	Serum fosfat	Fraksiyone kalsiyum ekskresyonu	PTH	PTHrP	25(OH) vitaminD	1,25(OH)2D3
FHH*	↓	N*** veya ↑	< 0,01	N/ ↑	↓	N	↑
NSHPT**	↑↑↑	↓	<0,01	↑↑	↓	N veya ↓	↑
Subütanöz yağ nekrozu	↑	↑	↑	↓	↓	N	↑↑
Williams sendromu	↑	↑	↑	↓	↓	N	N veya ↑
Primer hiperparatiroidi	↑	↓	>0,01	↑	↓	N	↑
Humoral malignensi	↑↑	↓	↑	↓	↑↑	N	N veya ↑
Osteolitik malignensi	↑↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↓
Granülomatöz hastalık	↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↑↑
Vitamin D entoksikasyonu	↑	↑	↑↑	↓	↓	↑↑	N veya ↓
İmmobilizasyon	↑	↑	↑↑	↓	↓	N	↓

* Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi

** Yenidoğanın ağır hiperparatiroidisi

*** N: normal, ↑ yüksek, ↓ düşük

Tedavi

Hiperkalsemiyi düzeltmek için altta yatan nedenin saptanması gereklidir. Aseptomatik hafif hiperkalsemi durumunda medikal tedaviye ihtiyaç duyulmayabilir. Kalsiyum düzeyinin 14 mg/dl ve daha yüksek bulunduğu olgularda hızlı bir tedavi planı ile kalsiyum düzeyi düşürülmelidir. Nedenin belirlenmesine kadar olan zamanda kalsiyum alımının azaltılması ve idrarda kalsiyum atılımının artırılmasına yönelik tedaviye derhal başlanmalıdır.

(1) İdrar kalsiyum atılımını arttırma

Hiperkalsemili çocukların çoğunda sıvı alımında azalma ve hiperkalseminin natriüretik etkisine bağlı dehidratasyon görülür. Tedavide ilk adım vasküler hacmi arttırmak için sıvı verilmesidir. Bu amaçla serum fizyolojik 3000 ml/m²/gün başlanır. Ultrafiltrattan kalsiyum esas olarak proksimal tübül ve Henle kulpunun çıkan kolundan pasif olarak geri emilir. Distal luptan aktif geri emilim ise esas olarak PTH ve az miktarda 1,25(OH)₂D etkisi altındadır.

Henle kulpundan ve proksimal tübülden sodyum geriemiilimini azaltmak, kalsiyumun pasif geriemiiliminde azalmaya neden olarak üriner kalsiyum atılımında artış sağlar. İntravenöz salin infüzyonu volüm ekspansiyonuna neden olarak proksimal geriemiilimi azaltır bu şekilde Henle kulpuna sodyum, kalsiyum ve su ulaşımı artar. Hidrasyonu sağlanan hastalara furosemid verilmesi ile kalsiyum geriemiilimi azalır. Diüretik tedavisinin uzun sürdüğü olgularda nefrokalsinoz geliştirme ihtimali artacağından dikkatli olunmalıdır.

(2) İntestinal kalsiyum emilimini azaltmak

Vitamin D entoksikasyonuna bağlı hiperkalsemi vakalarında hem intestinal kalsiyum emilimini hem de alfa hidroksilaz aktivitesini inhibe eden glukokortikoid (prednizolon 1mg/kg) kullanımı etkilidir.

(3) Kemik rezorpsiyonunu baskılamak

Özellikle tümöral hiperkalsemi, ağır hiperparatiroidi ve immobilizasyonun neden olduğu hiperkalsemi vakalarında osteoklastik aktivasyonu baskılayan pirofosfat analogu bifosfanatlar kullanılır ve çok etkilidir. Etidronat 7,5 mg/kg/gün oral olarak veya parmidronat 0,5-1,0 mg/kg/4-6 saat infüzyon şeklinde verilir. İlaç verildikten sonra kalsiyumda düşme 12-24 saat içerisinde görülür. Bifosfanat tedavisinin etkisi ortaya çıkana dek kalsitonin tedavisi (2-4 ünite/kg 2-4 kez) kullanılabilir. Tekrarlayan kullanımlarda kalsitonin etkisi taşiflaksi nedeniyle azalır.

(4) PTH salınımını azaltmak

PTH salınımının arttığı durumlarda, kalsimimetik ajan kullanımı PTH salınımını azaltmada etkili bir yöntemdir. Çocuk ve ergenlerde kullanımı henüz onaylanmamıştır.

(5) Diyaliz

Hayatı tehdit edici hiperkalsemide düşük kalsiyumlu diyalizat ile hemodiyaliz yapılır. Hemodiyaliz periton diyalizinden daha etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Behrman RE, Kliegman R, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. WB Saunders Co; 2016.
2. Davies JH. A practical approach to problems of hypercalcaemia. *Endocr Dev* 2009; 16:93-114.
3. Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcaemia in children *Arch Dis Child* 2012; 97(6):533-8
4. Diaz, Ruben. "Calcium disorders in children and adolescents." *Pediatric endocrinology*. Informa Healthcare, New York 2007: 475-495.
5. Favus, Murray J., ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Rittenhouse Book Distributors, 2006.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine* 2007; 357:266.
7. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Current Opinion in Pediatrics* 2010, 22:508-515.
8. Melmed, Shlomo, et al. *Williams textbook of endocrinology*. Elsevier Health Sciences, 2015.
9. Vahe ve ark. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet Journal of Rare Disease* 2017; 12:19.
10. Thakker, R. V., F. R. Bringhurst, and H. W. Jüppner. "Calcium regulation, calcium homeostasis and genetic disorders of calcium metabolism." *Endocrinology* 6 2010: 1136-1159.

YENİDOĞANDA KALSIYUM-FOSFAT METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Dr. Mustafa Şenol AKIN*, Dr. E. Nazlı GÖNÇ**

Fetus ve yenidoğanda normal kalsiyum metabolizması

Kalsiyum gebeliğin ilk trimesterinden itibaren anneden bebeğe plasenta yolu ile geçmeye başlar. Plasental transportta aktif D vitamini ve bazı bilinmeyen mekanizmalar düzenleyici rol üstlenir. Gebeliğin son aylarında kalsiyum geçişi artar ve 120-150 mg/kg/gün kalsiyum anneden fetüse geçer. Fetal kalsiyum düzeyi (11 mg/dl) anne serum kalsiyum düzeyinden yüksek olup plasenta ve fetal paratiroid bezler tarafından yapılan paratiroid hormon-related peptid (PTHrP) tarafından düzenlenir. Fetal paratiroid bezleri 10-12. haftadan itibaren aktiftir. Bunun yanında fetal böbrekler 1,25(OH)₂D₃ sentezleyebilir. Kord kanındaki 25(OH)D₃ ve 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri maternal düzeylerle ilişkili olup, fetüsteki vitamin D havuzu tamamen maternal havuza bağlıdır. Vitamin D nin fetal etkileri konusunda birçok araştırma yapılmıştır fakat vitamin D düzeyinin düşük olması fetusta herhangi bir değişikliğe neden olduğu gösterilememiştir.

Doğum anında term bir bebekte yaklaşık 30 gr kalsiyum vardır. Doğumla birlikte anne desteğinin kesilmesi üzerine term bebeklerde kan kalsiyum düzeyi 8,5 mg/dl pretermde 7,5 mg/dl'ye kadar düşebilir. Serum kalsiyumunun azalmasına cevap olarak PTH düzeyleri 24-48 saat içinde, vitamin D düzeyleri birkaç gün içinde artar ve kalsiyum düzeyleri 5-8 gün sonra normale döner.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

** Profesör Doktor, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı

Serum kalsitonin düzeyi ilk 48 saatte kord kanı düzeyinin 2-10 katına yükselir. Kalsitoninin fetüs üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

İlk beslenmeden sonra intestinal sistemden emilim başlar. Anne sütüyle günde yaklaşık 200 mg kalsiyum alınır. Bu kalsiyumun % 65'i (130 mg) emilir formüla ve inek sütünde bu oran ancak % 40'dır. Aynı zamanda yenidoğan döneminde gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi hayatın daha sonraki dönemlerine göre daha yüksektir, hem aktif hem de pasif olarak emilim yapılır. Emilen kalsiyumun %80'i kemiklerde birikirken % 20'si idrarla atılır. Term bebeklerin ilk altı ayda 100 kcal için 50-140 mg kalsiyum alması gerekirken, preterm bebeklerin 120 kcal için 150-220 mg kalsiyum alması gerekmektedir. Zenginleştirilmiş anne sütlerinde veya preterm mamalarda 180-230 mg/kg/gün kalsiyum sağlanmaktadır. Dolaşımdaki kalsiyumun proteine bağlı olmayan iyonize ve bileşik formları (% 60) idrara geçebilir. İdrarda filtre edilen kalsiyumun %98'i renal tübüllerden geri emilir. PTH, vitamin D, hipokalsemi, alkaloz ve tiazid grubu diüretikler kalsiyum geri emilimini artırırken, hipokalsemi, fosfat azlığı, asidoz ve furosemid kalsiyum geri emilimini azaltır, kalsiüri ve nefrokalsinoz riskini artırır.

Tablo 1. Anne ve inek sütünde kalsiyum ve vitamin D içeriği

İçerik	Anne Sütü	İnek Sütü
Kalsiyum	340 mg/L	1170 mg/L
D vit.	22 IU/L	14 IU/L

Neonatal hipokalsemi

Neonatal hipokalsemi serum total kalsiyum düzeyinin term bebeklerde 8 mg/dl pretermelerde 7 mg/dl'den; iyonize kalsiyumun 1-1,1 mmol/L'den düşük olmasıdır. Yenidoğan hipokalsemilerinin çoğunda serumda hem total kalsiyum hem de iyonize kalsiyum düşer, fakat total kalsiyum düzeyi düşmeden de iyonize kalsiyum düzeyi hastanın alkaloza girdiği durumlarda düşebilir.

Kalsiyum düşüklüğüne anneden gelen kalsiyumun kesilmesi ve gastrointestinal sistemden emilimin az olmasının yanında başka faktörler de neden olabilir.

Neonatal hipokalsemi nedenleri erken ve geç dönemde olabilir. (Tablo-2)

Tablo II. Neonatal hipokalsemi nedenleri

Erken neonatal hipokalsemi (1-4 gün)	Geç neonatal hipokalsemi (5-10 gün)
▪ Prematürite ▪ Maternal diyabet ▪ Perinatal stres/asfiksi ▪ İntrauterin büyüme geriliği (IUGR) ▪ Maternal antiepileptikler	▪ Hiperfosfatemi (yüksek fosfat, böbrek yetmezliği) ▪ Hipomagnezemi ▪ Vitamin D eksikliği ▪ Hipoparatiroidi • Paratiroid agenezisi, • DiGeorge send.(22q11 delesyonu) • Paratiroid hormon gen mutasyonu • Maternal hiperparatiroidi • Kalsiyum duyarlı reseptör defekti; otozomal dominant hipokalsemik hiperkalsiüri • Kenny-Caffey send. • Sanjad-Sakati send. • Poliglandüler otoimmün send. tip 1 ▪ PTH direnci ▪ Kalıtsal veya edinsel Vitamin D metabolizması bozuklukları ▪ Aç kemik sendromu ▪ İskelet displazisine bağlı hipokalsemi ▪ Diğer nedenler • Alkaloz • Bikarbonat tedavisi • Furosemid kullanımı • Pankreatit • Sıratlı kan transfüzyonu • Fototerapi • Viral gastroenterit • Lipid infüzyonu

Erken neonatal hipokalsemi

Yaşamın ilk 4 gününde gerçekleşen kalsiyum düşüklüklerine denir. Doğumla birlikte anneden geçen kalsiyum desteği kesilir ve serum kalsiyum düzeyinin stabil tutulabilmesi için intestinal kalsiyum Emilimi artar. İlk gün beslenmede yetersiz kalsiyum olduğu için kemiklerden kalsiyum Emilimi gerçekleşir. Bu-

nun yanında olgunlaşmamış paratiroid bezlerinden PTH'nın yavaş salınması ve renal tübül hücrelerinin PTH'ya yetersiz yanıt vermesi hipokalsemiye zemin hazırlar. Kalsitonin salınımındaki abartılı yükselmenin kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunu azaltıcı etkisi olabilir fakat kalsitoninin hipokalsemideki rolü net olarak bilinmemektedir.

Erken neonatal hipokalseminin risk faktörleri tablo-2 de de gösterildiği gibi, prematürite, asfiksi, intrauterin büyüme geriliği, maternal diyabet ve iyatrojenik nedenlerdir.

Hipokalsemi sıklığı, doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılı olarak değişir. Preterm bebeklerde serum kalsiyum düzeyindeki postnatal azalma tipik olarak term bebeklerde olduğundan daha hızlı gerçekleşir; kalsiyum düşme düzeyi gebelik süresi ile ters orantılıdır. İlk gün rutin kalsiyum takviyesi ve ya parenteral beslemeye başlanmazsa, düşük doğum ağırlıklı (LBW) ve oldukça düşük doğum ağırlıklı (ELBW) bebeklerin ikinci gün kalsiyum düzeyleri 7 mg/dl'nin altına düşer. Bununla birlikte iyonize kalsiyumdaki düşüş total kalsiyumdaki düşüşle doğru orantılı değildir, iyonize kalsiyum/total kalsiyum oranı bu bebeklerde yüksektir. İyonize kalsiyum oranının yüksek olmasının nedeni belli değildir, ancak muhtemelen düşük serum protein konsantrasyonu ve prematüriteye bağlı kan pH düzeyiyle ilişkilidir. Preterm bebeklerde hipokalsemi bulgularının sık görülmeşi iyonize kalsiyumun koruyucu etkisi ile açıklanabilir.

Asfiksi de erken hipokalsemi için önemli bir risk faktörüdür. Asfiksi nedeniyle beslenmeye geç başlanması, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve artmış hücre yıkımı sonucu olarak endojen fosfor yükü hipokalsemiye neden olur. Hiperfosfatemide göreceli PTH direncine ve FGF23 sekresyonunun uyarılmasına neden olarak da hipokalsemiye katkı sağlar. Asfiktik bebeklerde sık görülen asidoz, bikarbonat ile düzeltilmeye çalışılır ve alkalizasyon iyonize kalsiyum düzeyini düşürür, kemikten ekstraselüler sıvıya kalsiyum geçişini azaltarak hipokalsemiyi derinleştirir.

İntrauterin büyüme geriliği (IUGR) de hipokalsemi için risk faktörüdür. IUGR olan bebekler intrauterin dönemde plasentadan yeterince beslenemedikleri için yetersiz kalsiyum deposu ile doğarlar. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sık görülen doğum asfiksisi ve beslenme gecikmesi de hipokalsemiye neden olabilir.

Diyabetik anne bebeklerinde hipokalseminin, hipomagnezemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Annedeki glukoz yüksekliğine bağlı gelişen osmotik diürez ve idrarla magnezyum kaybı fetal magnezyum eksikliğine yol açmakta ve sekonder fonksiyonel hipoparatiroidi ile sonuçlanmaktadır. Muhtemelen bu nedenle, diyabetik anne bebeklerinin hipokalsemisi, annenin diyabet şiddeti ile ilişkilidir. Gebedeki diyabet kontrolünün iyi olması bebekteki hipokalsemi riskini önemli ölçüde azaltır.

Annenin fenobarbital ve difenilhidantoin gibi antikonvülzanları kullanması D vitamininin hepatik katabolizmasını ve vitamin D gereksinimini artırır ve erken neonatal hipokalsemiye neden olabilir.

Sitratlı kan transfüzyonu ve kan değişimi total kalsiyumu, bikarbonat infüzyonu veya hiperventilasyona bağlı alkaloz iyonize kalsiyumu azaltarak hipokalsemiye neden olur. pH'da her 0,1 ünite artış iyonize kalsiyumun 0,04 mmol/L (0,16 mg/dl) düşmesi ile sonuçlanır.

Geç neonatal hipokalsemi

Hipokalseminin yaşamın ilk 4 gününden sonra ortaya çıkmasına geç hipokalsemi denir, fakat erken ve geç hipokalsemi her zaman net ayrılamayabilir. Genellikle birinci haftada gelişir. Term bebeklerde pretermilere göre daha sık görülür ve maternal diyabet, doğum travması ve asfiksi ile korelasyon göstermez. Tablo-2'de de bahsedildiği gibi geç başlangıçlı neonatal hipokalseminin başlıca nedenleri; hiperfosfatemi (yüksek fosfat, böbrek yetmezliği), hipomagnezemi, vitamin D eksikliği, PTH direnci, hipoparatiroidi, kalsiyum duyarlı reseptör defekti, vitamin D metabolizması bozuklukları, iskelet displazisine bağlı hipokalsemidir.

Fosfat yükü kalsiyumun kemikteki birikimini arttırarak hipokalsemi yapar ve genellikle ilk haftanın sonunda ortaya çıkar. Hipokalsemiye normal tepki PTH salınımında artıştır. Böylece fosfat atılımında ve kalsiyumun tübüler yeniden emiliminde artış olur. Mekanizma tam olarak anlaşılamamakla birlikte, PTH salınımında yetersizlik, immatür böbreklerin PTH'ya göreceli direnci geç yenidoğan hipokalsemisine neden olur. Bunların yanında geçici kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) eşliğindeki değişikliklerle önemli rol oynayabilir.

Paratiroidhormona uygun şekilde cevap veremeyen renal tübüler hücreler, böbreklerin fosfor tutmasına ve hipokalsemiye yol açarlar. Bu biyokimyasal özellikler pseudohipoparatiroidiye benzer. Normalde de yenidoğanlarda düşük olan GFR nedeni ile fosfor atılımı sınırlanır ve hipokalsemiyi artırır. Geç başlangıçlı hipokalsemi, inek sütü ile beslenen ve kaynatılmış-buharlaştırılmış sütle beslenen bebeklerde sıklıkla görülür. Formüla mamalarla beslenen bebeklerin serumlarında anne sütü ile beslenen bebeklerden daha düşük iyonize kalsiyum ve daha yüksek fosfor vardır fakat hipokalsemiye neden olmaz.

Geç neonatal hipokalsemili bebeklere anne sütü, düşük fosfatlı formülalar veya kalsiyum destekleri verilince genellikle kalsiyum düzeyleri artar. Birkaç gün-hafta sonra, PTH artar ve bebekler daha yüksek fosfat yüküne tolerans gösterebilir. Bazı bebekler hipokalsemiye PTH cevabı verebilmek için yetersiz kalabilir, bunlardan çok az bir kısmı konjenital hipoparatiroidi olan bebeklerdir.

PTH cevabının yetersiz olduğu durumlar; anneye bağlı nedenler, paratiroid bez defektleri, moleküler düzeydeki defektler olmak üzere üç başlıkta incelenebilir.

Anneye bağlı nedenler: Gebelikte aşırı kalsiyum alımı veya primer hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi vardır. Maternal hiperkalsemi fetusta kalsiyum artışına ve PTH baskılanmasına yol açar. Doğumda geçici olarak hipoparatiroidi ve hipokalsemi görülür. Fosfat yükü fazla beslenme eklenirse hipokalsemiyi derinleştirir. Aktif vitamin D tedavisi ile günler bazen haftalar içinde kalsiyum düzelir.

Paratiroid bez defektleri: DiGeorge sendromu (DGS) nöral krest hücrelerinin 3. ve 4. poşlara göçü sırasındaki defekt sonucu gelişir. 22q11'de *TBX* geninin izole mutasyonu, timus ve paratiroid bezlerde aplazi/hipoplazi ve hipoparatiroidi ile sonuçlanır. DGS genellikle sporadik olup otozomal dominant geçiş de bildirilmiştir. Hastaların %80-90'ında tetani, konvülsiyonlar gibi hipokalsemi semptomları görülür. Eşlik eden immün yetmezlik ve konjenital kalp anomalileri vardır. Hipoparatiroidi-sağırılık-renal displazi sendromu (*GATA3* mutasyonu), Kenny-Caffey sendromu (*TBCE* mutasyonu), Sanjad Sakati sendromu (*TBCE* mutasyonu) Kearns Sayre sendromu (*GCMB* mutasyonu), MELAS'ta (*GCMB* mutasyonu) paratiroid bezinin gelişim bozuk-

luğuna bağlı hipoparatiroidi görülmektedir. *PTH* gen defektleri de hipoparatiroidizmeye neden olur. *CaSR* aktive edici mutasyonlarda da hipoparatiroidi görülür.

Vitamin D kalsiyumun ana düzenleyici hormonlarından bir tanesidir, eksikliği veya etkinliğinin bozukluklarının sonucu olarak hipokalsemi ortaya çıkabilir. Maternal D vitamini eksikliği, hipokalsemiye yol açan yenidoğan D vitamini eksikliğinin başlıca risk faktörüdür. D vitamini eksikliği, D vitaminini süt ürünleri ve diğer gıdalara ekleyen ülkelerde nadir olarak görülür. Bunun yanında özellikle güneş ışığına az maruz kalan ve diyetinde D vitamini eklemeyen birçok Avrupa ülkesinde ve güneş çok görmesine rağmen geleneksel giysiler nedeniyle güneş ışığından yararlanamayan Orta Doğu, Güney Asya ülkelerinde sık görülür. Dolayısıyla, eğer gebelik boyunca günlük D vitamini takviyesi yapıyorsa, verilen miktar en az 400 IU / gün (10 ug/gün) olmalıdır. Süt ürünlerinin D vitamini ile takviye edilmediği ve güneş ışığına maruz kalmanın düşük olduğu ülkelerde gebeliğin son 3 ayı boyunca 1000 IU/gün (25 ug/gün) verilmelidir. Anne sütü ve mamalar ile beslenen bebekler için günlük 400 IU, emziren kadınlar için günlük 600 IU vitamin D desteği önerilmektedir. Gebede vitamin D eksikliği yoksa maternal vitamin D geçişi nedeniyle vitamin D bağımlı tip 1 rikets yenidoğan döneminde görülmezken, vitamin D bağımlı tip 2 rikets yenidoğan döneminden itibaren bulgu verebilir.

Gerekli tedavilere ve desteklere rağmen dirençli hipokalsemi akla **hipomagnezemi** getirmelidir. Hipomagnezemi PTH sekresyonunu baskılayarak hipokalsemiye neden olur. Primer veya geçici hipomagnezemi olabilir. Primer hipomagnezemi nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Magnezyumun bağırsak emiliminde defekt mevcuttur, bebekte kalıcı hipokalsemiye ve kalsiyum verilmesine rağmen hipokalseminin dirençli klinik semptomlarına yol açar. Magnezyum düzeyi 0,8 mg/dl'nin (normali 1,6-2,8 mg/dl) altındadır. Magnezyum verilmesi serum PTH, kalsiyum düzeyini ve renal fosfat atılımını artırır.

Loop diüretikler, amfoterisin B, aminoglikozidler, üriner sistem obstrüksiyonu veya böbrek yetmezliğinin diüretik fazına bağlı tübüler bozukluklardan kaynaklanan magnezyum kaybı geçici hipomagnezeminin nedenleridir. Serum Mg ve potasyum düzeyleri düşük, renal Mg atılımı artmıştır.

Hipokalseminin klinik ve laboratuvar bulguları

Yenidoğan hipokalsemisinin klinik bulguları, diğer yenidoğan hastalıkları (örn. hipoglisemi, sepsis, menenjit, asfiksi, intrakranyal kanama, narkotik çekilme) ile kolayca karışabilir. Yenidoğan döneminde, fokal nöbetler de bildirilmiş olmasına rağmen, hipokalsemi için ana klinik bulgular jitteriness (artmış nöromusküler iritabilite ve aktivite) ve jeneralize konvülsiyonlardır. Aynı zamanda letarji, emmeme, kusma ve abdominal distansiyon gibi bulgular da olabilir. Semptomların ciddiyeti her zaman serum kalsiyum değerleri ile ilişkili değildir. Bunların yanında hipokalsemi asemptomatik olabileceği için şüphe duyulduğu zaman total serum kalsiyum düzeyi ile iyonize kalsiyum düzeyine bakılmalıdır.

Hipokalseminin tanısıl aşaması için öncelikle iyi bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar inceleme gerekir. Klinik uygulamada, hipokalsemi tanısı iyonize veya total kalsiyumun ölçümüne dayanır. Hipomagnezemi eş zamanlı benzer bulgulara neden olabileceğinden, serum magnezyumu da ölçülmelidir. Hipokalsemi uzamış, refrakter veya rekürren olmadıkça, kalsiyum düzenleyici hormonların ölçümü rutin olarak önerilmemektedir. Paratiroidhormon ve 25 (OH) vitamin D'nin ölçülmesi, primer hipoparatiroidizm, emilim yetersizliği ve vitamin D metabolizma bozuklukları gibi nadir bulunan yenidoğan hipokalsemi nedenlerinin tanısında yararlı olabilir. Fenotipik olarak (garip şekilli kulaklar, kemerli uzun burun, mikrostomia, mikrognati, kısa palpebral fissürler) Di-George sendromundan şüpheleniliyorsa, göğüs radyografisinde timik gölge, ekokardiyografide kalp incelenir ve kromozom 22q11.2'nin mikrodelsiyonunu doğrulamak için moleküler genetik çalışma yapılabilir.

Tedavi

Tedavi öncelikle kalsiyum desteği sağlamaktır. Kalsiyum takviyesi intravenöz (IV) veya oral yolla verilebilir. Bebeğin klinik durumuna bağlı olarak, akut veya semptomatik hipokalsemi olan yenidoğanlara IV infüzyon şeklinde kalsiyum verilir. % 10 kalsiyum glukonat (9,3 mg/ml elementer kalsiyum) 1-2 ml/kg bire bir sulandırılarak 10-20 dakika sürede verilir. Verilirken bradikardi yapma riski nedeniyle hasta yakın takip edilmeli, bradikardi gelişirse infüzyon

hızı azaltılmalı veya tedavi sonlandırılmalıdır. Hasta bu tedaviye klinik olarak cevap vermezse 10 dakika sonra tekrarlanabilir. Sonrasında normal aralığa kadar günde 50-100 mg/kg sürekli infüzyonla tedaviye devam edilir. Semptomatik olmayan hastalarda yine 50-100 mg/kg/gün olacak şekilde infüzyon ile verilir, serum kalsiyum düzeyi normale gelince azaltılarak tedavi sonlandırılır. Parenteral tedavi yanında oral kalsiyum tedavisini eş zamanlı olarak vermek, parenteral kalsiyumun gereksiz yere uzun süreli verilmesini engeller. Fakat nekrotizan enterokolit (NEK) riski olan bebeklerde IV yol tercih edilmelidir.

Asemptomatik bebeklerde oral tedavi tercih edilebilir. Etkili oral tedavi, kalsiyum glikobiyonat, kalsiyum karbonat veya kalsiyum laktat anne sütüne ya da düşük bir fosfat formülüne (2:1 kalsiyum fosfat oranı olacak şekilde) konulabilir. Başlangıç dozu 50-100 mg/kg elementer kalsiyum içermelidir.

Hipokalseminin nedenine bağlı olarak ek tedaviler şekillenir. Alım azlığı sonucu ortaya çıkmışsa destek tedavileri ile kolaylıkla normale döner. Bunun yanında hipoparatiroidizmse primer mi sekonder mi araştırmak gerekir, D vitamini eksikliği ise 1000-2000 IU/gün (3-6 ay) D vitamini takviyesi yapmak gerekir.

Magnezyum düşüklüğü saptanmışsa %15'lik magnezyum sülfat solüsyonundan 0,5-1 ml/kg dozunda olacak şekilde IV verilmelidir. Fosforun indüklediği hipokalsemide düşük fosforlu formül (veya insan sütü) ve oral kalsiyum takviyesi, fosfor emilimini azaltmak ve kalsiyum emilimini artırmak için endikedir.

Bazı eş zamanlı tedavilerde dikkatli olunmalıdır. Tiazid diüretikleri böbrek kalsiyum emilimini artırabildiğinden, bu ilaçların yanlışlıkla alınması veya bırakılması sırasıyla plazma kalsiyum seviyesini artırabilir veya azaltabilir. Aksine, furosemid ve diğer loop diüretikleri, kalsiyumun renal klerensini arttırabilir ve serum kalsiyum düzeylerini düşürebilir. Glukokortikoidler, D vitamininin (ve analoglarının) etkisini antagonize eder ve aynı zamanda hipokalsemiyi de hızlandırabilir.

İntravenöz kalsiyum tedavisinin önemli komplikasyonları yumuşak dokulara ekstrasvazyona bağlı kutanöz nekroz ve bradikardidir. Birçok potansiyel risk nedeniyle yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum infüzyonlarından kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, standart mineral (kalsiyum dahil) içeren parenteral

beslenme solüsyonları, uygun şekilde yerleştirilmiş umbilikal venöz kateterler yoluyla güvenli bir şekilde verilebilir. Bikarbonat veya fosfat solüsyonu ile kalsiyum preparatlarının birlikte uygulanması çökelmeye neden olacağı için kaçınılmalıdır. Kalsiyum tedavi süresi, hipokalseminin seyrine göre değişir. Genellikle 2-3 günlük tedaviye ihtiyaç duyulur.

Neonatal hipokalsemiyi önlemek, prematürite ve doğum asfiksisinin önlenmesini, bikarbonat tedavisinin dikkatli kullanımını ve mekanik ventilasyona sekonder gelişen metabolik alkalozu önlemeyi içermektedir. Özellikle VLBW bebeklerde, kalsiyumun serum konsantrasyonunu ve idrar atılımını düzenli takip ederek, yaşamın ilk gününden itibaren kalsiyum, fosfor ve D vitamini takviyesinin profilaktik kullanımı hipokalsemi gelişimini azaltacaktır.

Neonatal hiperkalsemi

Hiperkalsemi, iyonize kalsiyum değerinin 1,35 mmol/L ‘den yüksek olmasına denir. Eş zamanlı total serum kalsiyum miktarı genellikle 11,0 mg/dL ‘den yüksektir fakat düşük olması hiperkalsemi olmadığı anlamına gelmez. Çünkü total kalsiyum değeri albumin konsantrasyonu ile ilişkilidir.

Yenidoğan döneminde hiperkalsemi nispeten nadirdir, ancak ciddi morbidite veya mortaliteye neden olabileceği için tanınması gerekir. Serum kalsiyumunda hafif artış (11 ila 13 mg/dl) olan bebekler, spesifik hiperkalsemi semptomlarını göstermez. Orta ila şiddetli hiperkalsemi, emmeme, kusma ve kabızlık (ancak nadiren ishal) gibi nonspesifik bulgulara neden olabilir. Nöbet, bradikardi veya hipertansiyon nadiren görülür. Fiziksel incelemede bebekler dehidrate, uyuşuk ve hipotoniktir. Kronik hiperkalsemisi olanlarda büyüme-gelişme geriliği olabilir. Böbrek fonksiyonları genel olarak bozulur ve poliüri, hiperkalsiüri görülür. Nefrokalsinoz, nefrolitiazis ve hematüri gibi böbrek komplikasyonları hiperkalseminin ilk klinik bulguları olabilir. Hiperkalsemiye neden olan durumlar tablo-3 de gösterilmiştir.

Tablo III. Neonatal hiperkalsemi nedenleri

Kalsiyum duyarlı reseptörlerde inaktive edici mutasyonlar
Neonatal ciddi primer hiperparatiroidi (CaSR homozigot mutasyonu)
Ailesel hiperkalsemik hipokalsiüri (CaSR heterozigot mutasyonu)
Paratiroid fonksiyon bozuklukları
Multiple endokrin neoplazi ilişkili neonatal hiperparatiroidi
Renal tübüler asidoza sekonder hiperparatiroidi
Maternal hipoparatiroidiye sekonder neonatal hiperparatiroidi
Williams Sendrom (elastin gen defekti)
İdiopatik infantil hiperkalsemi (Lightwood sendrom)
Hipofosfatemi
Hipervitaminöz D
Subkutanöz yağ nekrozu
Mavi diyaper sendromu
İskelet displazisi ilişkili hiperkalsemiler
İnfantil hipofosfatasya
Jansen metafizyel kondrodisplazi (PTH/PTHrP reseptör mutasyonu)
Diğer
Tümör ilişkili hiperkalsemi
Konjenital laktaz eksikliği
Akut adrenal yetmezlik
Hipervitaminöz A
Tirotoksikoz

Hiperkalsemi, artmış bağırsak veya böbrek kalsiyum emiliminden, hızlanmış kemik döngüsünden veya iyatrojenik nedenlerden kaynaklanabilir. İyatrojenik hiperkalsemi, yenidoğanda en sık görülen hiperkalsemi tipidir ve ender sendromların kapsamlı bir şekilde incelenmesine başlamadan önce düşünülmelidir. Total parenteral beslenme veya kan değişimi sırasında aşırı miktarda intravenöz kalsiyum verilmesinden, ya da oral veya parenteral diyetle dengesiz kalsiyum fosfor oranından kaynaklanabilir. Orta şiddette hiperkalsemi, oral ve parenteral beslenmede dengesiz kalsiyum ve fosfor rejimleri alan prematüre bebeklerde fosfor yetersizliğinin bir sonucu olabilir. Bu durumda hiperkalsemiye hipofosfotemi eşlik eder. Mineral desteksiz anne sütü ile beslenen VLBW'li bebeklerde hipofosfatemik hiperkalsemi gelişebilir. Anne sütünün düşük fosfor konsantrasyonu fosfor eksikliğine neden olur, bu da artmış kalsi-

yum konsantrasyonuna ve hiperkalsiüriye yol açar. Hipofosfatemi, kalsiyum ve fosforun bağırsak emilimini ve iskelet resorpsiyonunu aktive eden kalsitriolün renal sentezini uyarır. Emilen fosfor tercihen yumuşak doku oluşumu için yönlendirilirken geri kalan fosfor, kalsiyumun kemik birikimine izin vermek için yetersizdir. Fosfor takviyesi ve anne sütü zenginleştiricilerinin kullanımı, hipofosfatemi ve hiperkalsemiyi önleyebilir. Parantral beslenen çocuklarda da uygunsuz kalsiyum fosfor oranı nedeniyle benzer durum ortaya çıktığı bilinmektedir. Ayrıca, tiazid diüretikleri böbrek kalsiyum atılımını azaltarak hiperkalsemiye katkıda bulunan bir faktördür. İyatrojenik hiperkalseminin diğer nedenleri, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (bebeklerin % 30'una kadar geçici hiperkalsemi saptanmıştır) ve aşırı D vitamini takviyelerinin uygulanmasına sekonder D vitamini zehirlenmesidir. A vitamini toksisitesinin nadir bir bulgusu olarak kemik resorpsiyonu artar ve şiddetli hiperkalsemiye neden olabilir.

Bir diğer hiperkalsemi nedeni hiperparatiroididir ve sıklıkla ciddi hiperkalsemiye neden olur. Hiperparatiroidi hereditör-primer veya maternal hipokalsemiye ikincil olabilir.

Yenidoğanlarda ortaya çıkan kalıtsal primer hiperparatiroidi kalsiyum duyarlı reseptörde (CaSR) inaktive edici mutasyon ile ortaya çıkar. CaSR bütün dokularda bulunur fakat özellikle paratiroid bezdeki ve böbrekteki fonksiyonu ile kalsiyum metabolizmasında önemli rol oynar. CaSR'nin ekstraselüler kalsiyuma duyarlılığının azalması sonucunda, serum kalsiyum eşik noktası yükseğe ayarlanır. Paratiroid bez stimülasyonu artar ve şef hücreleri proliferasyon olarak PTH salgısı artar. Kemik demineralizasyonu artar, üriner kalsiyum atılımı azalır ve hiperkalsemi ortaya çıkar. Hiperkalseminin ciddiliği CaSR mutasyonuna bağlıdır. Heterozigot mutasyonda hafif-orta derece hipokalsiürik hiperkalsemi görülürken, homozigot mutasyonda daha şiddetli hiperkalsemi meydana gelir.

Sekonder hiperparatiroidide annenin daha önceden geçirilmiş iyi yönetilmiş hipoparatiroidi, pseudohipoparatiroidi ya da asemptomatik hipokalsemi ve renal tübüler asidoz açısından detaylı araştırılması gerekmektedir. Klinik tablo değişkendir ve maternal hipokalsemi şiddetine bağlı olabilir. Sekonder hiperparatiroidi ve neonatal hiperkalsemi, destekleyici önlemler alınması koşuluyla, iyi bir prognoza sahip geçici bir durumdur.

Hiperkalseminin klinik ve laboratuvar bulguları

Çoğu bebek tanısı konduğunda asemptomatiktir. Semptomatik bebeklerde bradikardi, kısa QT aralığı ve hipertansiyon olabilir. Bunların yanında nefrokalsinoz, nefrolitiazis ve hematüri gibi böbrek komplikasyonları hiperkalseminin ilk klinik bulguları olabilir. Fizik muayene Williams sendromu, Jansen metafizeal kondrodisplazi ve hipofosfatazya olan bebekler hariç normaldir. Klinik uygulamada, pratik yaklaşım iyatrojenik hiperkalseminin olasılığını dışlamaktır. İkincisi, gebelik sırasında annedeki kalsiyum ve fosfor düzeyini ilgilendiren hastalık öyküsü veya aşırı D vitamini alımı araştırılmalıdır. Üçüncü olarak, mavi diyaper, yağ nekrozu ve elfin yüzü gibi hiperkalsemi ile ilgili klinik sendromların bulguları araştırılmalıdır. Başlangıçta serum kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, PTH, idrar kalsiyum/kreatinin oranı ve tübüler fosfor reabsorpsiyonu ilk laboratuvar tetkikleri olarak bakılmalıdır. Çoğu vakada, bu testler paratiroid bozukluklarının yol açtığı hiperkalsemiyi, paratiroid dışı bozukluklardan ayırmaya izin verir. Hiperparatiroidide serum fosfor konsantrasyonu düşüktür; renal tübüler fosfor reabsorpsiyonu genellikle % 85'ten az ve serum PTH konsantrasyonu yüksektir. Son olarak, bazı ek testler yapılabilir: Uzun kemiklerin direkt grafilerinde demineralizasyon, osteolitik lezyonlar saptandığında hiperparatiroidiyi, osteosklerotik lezyonlar saptandığında vitamin D fazlalığını, ebeveynlerde serum ve idrar kalsiyum ölçümleri ailevi hipokalsiürik hiperkalsemiyi düşündürebilir.

Tedavi

Yenidoğan hiperkalsemininin tedavisi durumun ciddiyetine bağlıdır. Hafif hiperkalsemide mineral alım sorunları, hipoalbuminemi ya da kronik asidoz gibi sorunların çözümü için konservatif yaklaşımlar yapılır. Eğer hipofosfatemisi saptanırsa fosfat desteği verilir. Annenin hipokalsemisine maruz kalan yenidoğanlarda görülen hiperkalsemi, genellikle hafif ve geçicidir.

Orta ila şiddetli hiperkalsemiye sahip bebekler daha agresif tedaviye ihtiyaç duyarlar. İlk adımlar spesifik değildir: Oral ve IV kalsiyum ve D vitamini takviyesi kesilir, idame sıvısının yaklaşık iki katı standart salin içeren IV sıvıların verilmesiyle glomerüler filtrasyon ve dolayısıyla idrar ile atılım artırılır. Rehidrasyon sonrasında furosemid ile kalsiyum atılımı arttırılabilir, ancak

elektrolit dengesini korumaya dikkat edilmelidir. Glukokortikoidler, bisfosfonat, diyaliz ve total paratiroidektomi daha spesifik tedavi için kullanılabilir. Glukokortikoidler (2 mg / kg prednizon) bağırsak kalsiyum emilimini azaltır, kemik rezorpsiyonunu düşürür ve böbrek atılımını artırır. Kısa sürede, özellikle de vitamin D fazlalığı durumunda faydalı olabilir, ancak hiperparatiroidi vakalarında nispeten etkisizdir. Yenidoğan bebeklerde bisfosfonat tedavisi sınırlıdır. Bununla birlikte, pamidronat (0.5 ila 2.0 mg / kg) deri altı yağ nekrozu tedavisinde kullanılmıştır ve son zamanlarda önerildiği gibi neonatal şiddetli hiperparatiroidizm olgularını stabilize etmek için ideal bir ajan olabilir. Bunun yanında antiparatiroid ajan olan sinacalcet de (0,4 mg/kg/gün veya 6 mg/m²/gün den başlanarak en yüksek 8,5 mg/kg/gün; 143 mg/m²/gün) kullanılabilir. Kısmi ototransplantasyonla birlikte total paratiroidektomi, neonatal ciddi hiperparatiroidinin şiddetli formunda bir kurtarma tedavisidir.

Fetus ve yenidoğanda normal fosfat metabolizması

Gebeliğin ilk trimesterinden itibaren fosfat plasentayı geçmeye başlar. Gebeliğin son aylarında geçiş artar ve 70-90 mg/kg/güne ulaşır. Doğumda term bir bebekte 16 gr fosfor vardır. Total fosfatın %10'u organik şekilde bulunurken %90'ı inorganik şekilde bulunur. Term bebeklerin kord kanında fosfat konsantrasyonu 1,8-2,3 mmol/L (1 mmol/l=3,1 mg/dl) aralığındadır ve anne serum fosfatından daha yüksektir. Serum kalsiyum ve magnezyumundan farklı olarak postnatal fosfat konsantrasyonları çok değişkendir. Çoğu yenidoğan bebekte yaşamın ilk 48 saatinde fosfat yüksektir. Renal fosfat atılımının az olması bu yüksekliğin nedenlerinden biridir. Anne sütündeki fosfatın ise %90'ı emilirken, formüla ve inek sütünde bu oran %25'e düşer. Anne sütünde 140 mg/L fosfat varken inek sütünde 920 mg/L fosfat vardır.

Bilindiği gibi PTH böbreklerden fosfor reabsorbsiyonunu azaltır, 1,25 (OH)₂ vitamin D sentezini arttırarak da indirekt olarak intestinal fosfat emilimini arttırır. Serum fosfat düzeyi artarsa PTH artar, üriner fosfat atılımı artar ve fosfat dengede tutulmaya çalışılır. Serum fosfat düzeyi düşerse de PTH azalır ve üriner atılım azalır, aynı zamanda PTH dışı mekanizmalarla aktif vitamin D artar ve intestinal emilim artarak serum fosfat düzeyi dengede tutulmaya çalışılır. Renal fosfor düzenlemesi öncelikli olarak proksimal tübüldeki geri emilim ile sağlanır. Tablo-4'de reabsorbsiyonu arttıran ve azaltan etkenler gösterilmiştir.

Proksimal tübüldeki Na-P IIa pompası sayesinde fosfatın %80'i geri emilir. PTH ve serum fosfat düzeyi temel olarak Na-P IIa pompasının miktarını değiştirerek fosfat reabsorbsiyonuna etki eder.

Bazı fosfat metabolizması bozukluklarında PTH, serum kalsiyumu normal, D vitamini düşük veya normal olarak saptanmış, bu da başka fosfat düzenleyicilerinin olabileceği düşüncesiyle yeni araştırmalara neden olmuştur. Bu araştırmalarda bazı proteinlerin fosfat homeostazında etkili olduğu görülmüştür. Bu proteinlere fosfatoninler adı verilmiştir. Bunlardan önemli olan iki tanesi fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) ve Frizzled receptor protein 4 (FRP-4)'tür.

Tablo IV. Fosfat reabsorbsiyonunu etkileyen faktörler

Fosfat reabsorbsiyonunu azaltan nedenler	Fosfat reabsorbsiyonunu arttıran nedenler
Fazla fosfat alımı	Fosfat alım azlığı
Paratiroid hormon/ cAMP	Hipoparatiroidizm
Volüm genişleticiler	Volüm azlığı
Hiperkalsemi	Hipokalsemi
Karbonik anhidraz inhibitörleri	1,25(OH) ₂ D ₃
Glukoz ve alanin	Büyüme hormonu
Asit-baz dengesizlikleri	Insulin-like growth faktör (IGF)
Bikarbonat artışı	
Hiperkapni	
Arsenik	
Fibroblast growth faktör-23 (FGF-23)	
Frizzled receptor protein 4 (FRP-4)	

Neonatal hipofosfatemi

Serum fosfor değerinin 4 mg/dl nin altında olmasına denir. Genellikle fosfor serum seviyesi 2,2 mg/dl altına düşünce klinik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Fakat yenidoğanın mevcut hastalığı ve olağan tedavileri hipofosfateminin birçok klinik semptomunu baskılar ve saptanmasına engel olur. Yenidoğan döneminde hipofosfatemi daha çok iyatrojeniktir. (Tablo-5)

Hipofosfateminin yenidoğandaki en sık nedeni beslenme ilişkili eksik alımdır. Parenteral beslenmede uygun fosfor oranının korunmaması veya prematürlerin güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenmesi, vitamin D eksikliğine bağlı fosforun intestinal emiliminin azalması başlıca nedenlerdir. Bunun yanında fazla miktarda besin elementlerinin hızlı şekilde verilmesi de renal reabsorbsiyonun sodyum, glukoz, aminoasit emiliminden fosfor emilimine yetişememesi nedeniyle hipofosfatemiye neden olur. Anne sütüne 5-10 mg/100 ml olacak şekilde inorganik fosfat eklenmesi plazma konsantrasyonunu düzeltir, kalsiyum atılımını azaltır ve kalsiyum birikimini artırır.

Beslenme sorunları dışındaki nedenler oldukça nadir görülür. Hiperparatiroidi, hipofosfatemik rikets (X'e bağlı ve otozomal dominant geçiş), Fankoni sendromu (idiyopatik veya sistinozis/tirozinemi gibi metabolik hastalıklara sekonder), kronik diüretik kullanımı başlıca nedenler olarak sayılabilir. Bunların yanında kalıcı metabolik asidoz veya uzamış solunum sıkıntısı sonucunda gelişen asit-baz dengesizlikleri, artmış bikarbonat tübüler fosfat reabsorbsiyonunu azaltır ve göreceli hipofosfatemi, hiperkalsemi, nefrokalsinozis riskini artırır.

Vücudumuzdaki yaygın dağılımına ve hücre içindeki kritik yaşamsal fonksiyonlarına bakıldığında fosfor eksikliğinin çok çeşitli klinik belirtilerine şaşırmamak gerekir. Klinik semptomlar arasında hipotansiyon ve azalmış kalp atım hacmi, diyafram kontraktilite bozukluğu, dispne ve solunum yetmezliği, parestezi, paralizi, letarji, nöbet ve koma, lökosit disfonksiyonu ve trombositopeni, ayrıca "refeeding" sendromu sonrasında rapor edilen rikets ve osteomalazi vardır. Bunların yanında uzun süre fosfor düşüklüğü iskelet yapısında (osteopeni, kırıklar, rikets) ve iskelet dışı yapıda (miyopati, kardiyomiyopati ve diğer sistemler) bazı etkilere neden olabilir fakat bu bulgular genellikle yenidoğan döneminde ortaya çıkmaz.

Tedavi olarak alım azlığından kaynaklı hipofosfatemide beslenmeye 0,5-1,5 mmol/kg/gün fosfat desteği gerekir. Fosfatla birlikte kalsiyumun da eklenmesi fosfat yükleme sonrasında olası gelişebilecek hipokalsemiyi engellemiş olur. Diğer tedavi yaklaşımları hipofosfatemi nedenine yönelik olsa da başlıca tedavi fosfat desteğini IV veya oral yol ile vermektir. Vitamin D eksikliğine bağlı hipofosfatemiye önlemek için 400 IU/gün vitamin D takviyesi yapmak gerekir.

Tablo V. Neonatal hipofosfatemi ve hiperfosfatemi nedenleri

Hipofosfatemi	Hiperfosfatemi
<i>Endokrinolojik</i>	<i>Endokrinolojik</i>
Hiperparatiroidi	Hipoparatiroidi
Vitamin D eksikliği veya metabolizma bozuklukları	Hipertiroidi
	Büyüme hormonu fazlalığı
	D vitamini toksisitesi
<i>Renal kayıp</i>	<i>Renal</i>
Konjenital tübüler bozukluklar	Böbrek yetmezliği
İkincil tübüler bozukluklar	İntravasküler sıvı azalması
Diüretikler	
Hacim genişleticiler	<i>Artan yük</i>
Hiperkalsiüri	Enteral
Glukozüri	İnek sütü
Hipomagnezemi	Rektal lavman
<i>Gastrointestinal</i>	Parenteral
Alımda azalma	Kan nakli
Emilim azalması	
Kalsiyum tuzu	
Malabsorpsiyonu	
Antiasit	
<i>Gen mutasyonu</i>	
<i>FGF-23</i>	
<i>DMP1</i>	
<i>PHEX</i>	
<i>ENPP1</i>	
<i>Diğerleri</i>	
Metabolik asidoz	
Respiratuar alkaloz	
Gram-negatif sepsis	
Re-feeding Sendromu	
Hiperkalsemi	
Karbonik anhidraz inhibitörleri	
Dopamin	

Neonatal hiperfosfatemi

Serum fosfor değerinin >8 mg/dl olması durumuna denir. Hiperfosfatemi patofizyolojisi beslenme ilişkili ve beslenmeyle ilişkisiz olarak iki başlık altında incelenebilir. Beslenme ile ilişkili olarak yenidoğanın inek sütü ile veya inek sütü bazlı mamalarla beslenmesi veya hipervitaminöz A ve D hiperfosfatemiye neden olabilir.

Beslenmeyle ilişkisiz hiperfosfatemi ise genellikle fosfat atılımında sorun olduğu durumlarda gelişir. Bunlar perinatal asfiksi, böbrek fonksiyon bozuklukları, hipoparatiroidi (primer veya sekonder), psödohipoparatiroidi, fosfatoninlerin eksikliği gibi patolojilerdir. Bu durumlar arasında en sık akut veya kronik böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızında azalmaya bağlı fosfat atılımının azalması sonucu gelişir. Lavman yapılması da solüsyonun fosfat içeriğinin yüksek olması nedeniyle hiperfosfatemiye neden olabilir.

Tedavi planlanırken, öncelikle hipokalsemi saptanırsa hipokalsemi tedavi edilmelidir, sonrasında daha çok altta yatan nedene yönelik tedavi etmek gerekirse de nonspesifik olarak serum fizyolojik infüzyonu ile renal atılım artırılabilir. Kalsiyum ve alüminyum tuzları intestinal şelatör olarak kullanılabilir olsa da alüminyum intoksikasyonu nedeniyle tavsiye edilmemektedir. Eğer böbrek yetmezliğine sekonder geliştirse periton diyalizi yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Hsu, Stephanie C, and Michael A. Levine. "Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology." *Seminars in neonatology*. WB Saunders, 2004 Vol. 9. No. 1.
2. Koo, Winston WK. "Neonatal calcium, magnesium and phosphorus disorders." *Pediatric endocrinology: a clinical guide*, 5th edn. Marcel Dekker, New York 2007: 497-529.
3. Kovacs, Christopher S. "Bone metabolism in the fetus and neonate." *Pediatric Nephrology* 29.5, 2014: 793-803.
4. Kovacs, Christopher S. "Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn." *Early Human Development* 91.11, 2015: 623-628.
5. Kovacs, Christopher S. "Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery." *Physiological reviews* 96.2; 2016: 449-547.
6. Melmed, Shlomo, et al. *Williams textbook of endocrinology*. Elsevier Health Sciences, 2015.
7. Murphy, Heidi, et al. "Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: a rare cause of life-threatening hypercalcemia." *European journal of medical genetics* 59.4; 2016: 227-231.
8. Nallagonda, Srinivas, Madhavi Nallagonda, and Anjum Deorukhkar. "Metabolic bone disease of prematurity—an overview." *Paediatrics and Child Health* 27.1; 2017: 14-17.
9. Rigo, Jacques, et al. "Calcium and phosphorus homeostasis: pathophysiology." *Neonatology*. Springer Milan, 2012. 333-353.
10. Schiavi, Susan C., and Rajiv Kumar. "The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis." *Kidney international* 65.1; 2004: 1-14.

HEREDİTER HİPERFOSFATAZYA (JUVENİL PAGET HASTALIĞI)

Dr. İrem İYİGÜN *, Dr. Elmas Nazlı GÖNÇ **

Herediter hiperfosfatazya bebeklik ya da erken çocukluk döneminde bulgu veren genetik bir kemik hastalığıdır. İlk kez kırılğan kemikler ve makrokraniumun eşlik ettiği bir hastalık olarak 1956'da Bakwin ve Eiger tarafından tanımlanmıştır. Oldukça nadir bir hastalıktır, tanımlandığı 60 yıldan bu yana yaklaşık 50 olgu bildirilmiştir.

Kısa boy, büyük kafatası, tübüler kemiklerde genişleme, demineralizasyon ve artmış serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyi ile karakterizedir. Juvenil Paget hastalığı, kronik konjenital idiopatik hiperfosfazemi, familyal idiopatik hiperfosfatazya, familyal osteoektazi ya da *hyperostosis corticalis deformans juvenilis* olarak da bilinen bu hastalıkta osteoprotegerin (OPG) eksikliği kemik döngüsünün artmasına neden olur. ALP düzeyi ve diğer kemik döngüsü belirteçleri artar. İskelet deformiteleri, kemikte genişleme, kemik ağrısı ve artmış patolojik kırık riski mevcuttur. Kemikler büyüdükçe güçsüzleşir ve deforme olur. Ergenlikteki büyüme atağı sırasında kemikler çok hızlı büyüdüğü için, kemik deformiteleri de bu dönemde belirginleşir.

Patogenez

Otozomal resesif kalıtım gösterir. Osteoklastogenezde kritik bir regülatör olan, 8q24.12 de yerleşim gösteren *TNFRSF11B* genindeki inaktive edici homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyon sonucunda OPG sentezi bozulur.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Osteoprotegerin, osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, RANKL için bir tuzak reseptördür. Osteoblastlardan salgılanan OPG, RANK-L'a bağlandığında osteoklastogenez uyarımı engellenir. OPG eksikliğinde kemik rezorpsiyonundaki bu inhibisyon ortadan kalkacağı için kemik döngüsü hızlanmaktadır.

TNFRSF11B genindeki delesyon ya da mutasyonlar sonucunda OPG fonksiyonel eksikliği ya da mutant OPG sentezlenir; RANKL, RANK bağlanması engellenmemiş olur ve kemik rezorpsiyonu hızlanır. Büyüme sırasında ise bozuk kemik yapısı nedeniyle progresif deformiteler gelişir.

Klinik Bulgular

Bulgu ve belirtileri sıklıkla erken bebeklik döneminde (3-18 ay) başlar. İlk bulgular iskelet deformitesi ve büyüme geriliğidir. Sonrasında kafatasının genişlemesi, progresif sensörinöral işitme kaybı, kifoz, asetabular protrüzyon, yürüme güçlüğü, güvercin göğüs deformitesi, erken diş dökülmesi görülebilir. İşitme siniri ve optik sinir geçtikleri foramenlerde hiperplastik kemik yapıları nedeniyle sıkışırsa işitme kaybı ve optik atrofi olabilir. Uzun yaşayan olgularda difüz vasküler mikro kalsifikasyonlara bağlı olarak retinopati, körlük ve intrakraniyal anevrizma görülebilir. Hastalık fenotipik olarak hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir.

Ağır hastalıkta; ilk 18 ayda deformite başlar. Yürüyememe ve yaşa göre boyun 3 persentilin altında olması beklenir. Radyolojik bulgular diyafizlerde genişleme, kortikal kalınlaşma, yeni periosteal kemik oluşumu ve 15 aylıktan önce görülen uzun kemik deformitesi şeklindedir.

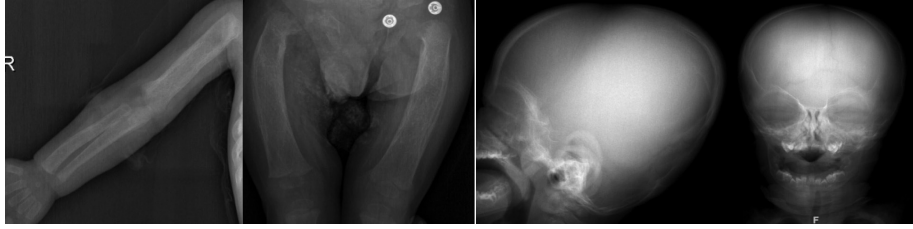
Orta şiddetteki hastalıkta; bulgular 2 yaşından sonra başlar. Yürüme normal zamanında olur. Büyümeyle birlikte deformiteler kademeli olarak başlar ve yaşa göre boy 3 persentil altındadır. Radyolojik bulguları kortikal kalınlaşma ile birlikte diyafizlerde kaba kalınlaşma şeklindedir. Yaş ilerledikçe hastalık fenotipi şiddetlenir.

Hafif şiddetteki hastalıkta; bulgular 2 yaşından sonra tanınır. Yürümesi ve boy uzunluğu normaldir.

Tamısal Testler

Serum alkalin fosfataz aktivitesi (dokuya özgül olmayan izoenzim) artmıştır. Buna artmış serum asit fosfataz aktivitesi, artmış serum osteokalsin ve hidroksiprolinüri eşlik eder. Serum kalsiyum, fosfor, 25-OH vitamin D3 ve paratiroid hormon seviyeleri normaldir. Düz grafiplerde kemiklerde genişleme ve kalınlaşma görülür.

Direkt grafi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid kemik sintigrafisi ile kafatası, vertebra, pelvis ve uzun kemiklerin görüntülenmesi yapılabilir. Etkilenen kemiklerde kortikal kalınlaşma, osteolitik ve sklerotik alanlarda kaba, kalın trabeküler patern görülür. Uzun kemiklerde eğrilik, kırıklar, bazen vertebra kompresyon kırıkları ve skolyoz görülebilir. Kafatası kubbesinde kalınlaşma ve çene kemiklerinde genişleme görülür. Paranasal sinüslerin tutulumu ise oldukça nadirdir.



Resim 1. 6 aylık hastanın; **A-B**, uzun tübüler kemiklerde belirgin ekspansiyon ve alt ekstremitelerde eğrilme, **C-D**, Kalvaryum kemiklerinde artmış diploik mesafe görülmektedir. (Hacettepe Pediatrik Endokrinoloji Bölümü arşivinden alınmıştır.)

Ayrırcı Tanı

Klinik, radyolojik ve biyokimyasal açıdan Paget hastalığına benzer gibi görünmekle birlikte iki hastalık arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Herediter hiperfosfatazya çocuklarda görülmekteyken; Paget hastalığı sıklıkla 40 yaşından sonra görülür, 25 yaşın altında ise çok nadirdir. Ayrıca herediter hiperfosfatazyadaki kemik lezyonları simetrik ve hemen hemen tüm kemikleri tutarken, Paget hastalığında lokalize ve asimetrik kemik tutulumu görülmektedir. Bunun yanı sıra Paget hastalığında osteoklastlarda tarifiyen virus benzeri inklüzyonlar herediter hiperfosfatazyada gösterilmemiştir.

Rikets ve osteomalazinin yanında “familyal ekspansil osteolizis” ve “ekspansil iskelet ilişkili hiperfosfatazya” gibi diğer genetik osteolitik hastalıklar da ayrırcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

Hereditör hiperfosfatazya ağır bir morbiditeye neden olmaktadır. Tedavisiz bırakılan çocuklar tekerlekli sandalyeye erken yaşta bağımlı hale gelebilirler. Tedavideki temel hedef osteoklastogenezi durdurmaştır.

Literatürde osteoklastik kemik rezorpsiyonunun bisfosfonat veya kalsitonin ile inhibisyonuyla kemik döngüsünün yavaşlatıldığı, biyokimyasal belirteçlerin düzeltildiği ve kemik ağrısının kaybolduğu olgular sunulmuştur. Ancak bu tedavilerin uzun dönem klinik sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca bisfosfonatların uygunsuz yüksek doz kullanımı osteopetrozis gelişimine yol açabilmektedir.

Son zamanlarda subkutan rekombinan OPG, başarılı şekilde kullanılmıştır. Bisfosfonat (pamidronat) tedavisi ile benzer etkinlikte olabileceği görülmüştür. Henüz pediatrik grupta kullanımı denenmediği, yalnızca birkaç erişkin olguda kullanıldığı için tedavi ile kemik deformitelerindeki düzelmeyi gözleme şansı elde edilememiştir, bu nedenle rutin klinik kullanıma girmemiştir.

Prognoz

Çocuk büyüdükçe ve ergenliğe doğru geliştikçe hastalığın şiddeti artar.

TNFRSF11B genindeki mutasyona bağlı olarak; OPG molekülünün tam yokluğunda ağır bir fenotip gözlenirken, azalmış OPG aktivitesi varlığında ise daha hafif bir fenotip görülmektedir. Bazı hastalar 50 yaşından daha uzun yaşayabildiği gibi antirezorptif tedavi verilmeyen hastalar çocukluk çağında ya da erken erişkin dönemde kaybedilebilir.

KAYNAKLAR

1. Alvarez L, Peris P, Gunañens N et al. Muñoz-Gomez J and Ballesta AM. Serum osteoprotegerin and its ligand in Paget's disease of bone: Relationship to disease activity and effect of treatment with bisphosphonates. *Arthritis & Rheumatism*, 2003; 48:824–828.
2. Brunetti G, Marzano F, Colucci S et al. Genotype-phenotype correlation in Juvenile Paget disease: role of molecular alterations of the *TNFRSF11B* gene. *Endocrine*, 2012; 42:266–271.
3. Chong B, Hegde M, Fawcner M et al. Idiopathic Hyperphosphatasia and *TNFRSF11B* Mutations: Relationships Between Phenotype and Genotype. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2003; 18:2095–2104.

4. Cundy T, Davidson J, Rutland MD, Stewart C, DePaoli AM. Recombinant Osteoprotegerin for Juvenile Paget's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2005; 353 (9), 918-923.
5. Familial idiopathic hyperphosphatasia. International Osteoporosis Foundation. Available at: <https://www.iofbonehealth.org>
6. Golob DS, McAlister WH, Mills BG, Fedde KN, Reinus WR, Teitelbaum SL, Beeki S and Whyte MP. Juvenile paget disease: Life-long features of a mildly affected young woman. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1996; 11:132–142.
7. Hereditary hyperphosphatasia. National Organization for rare disorders
8. Indumathi CK, Dinakar C, Roshan R. Juvenile Paget's Disease. *Indian Pediatrics*. 2009; 46:354-356.
9. Kumar SRR, Bagalad BS, Manohar CB, Kuberappa PH. Intermediate type of Juvenile Paget's disease. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2017; 8(1):175-178.
10. McKusick VA, ed. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Baltimore. MD: The Johns Hopkins University; Paget disease of bone 5, juvenile onset; PDB5; Entry No:239000; Last update: 09/04/2015. Available at: <https://www.omim.org/entry/239000>
11. Silve C. Hereditary hypophosphatasia and hyperphosphatasia. *Current opinion in rheumatology*. 1994, 6:336-339.
12. Singer F, Siris E, Shane E, Dempster D, Lindsay R and Parisien M. Hereditary hyperphosphatasia: 20 year follow-up and response to disodium etidronate. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1994; 9:733–738.
13. Ralston SH. Juvenile Paget's disease, familial expansile osteolysis and other genetic osteolytic disorders. *Best practice and research clinical rheumatology*. 2008, 22(1):101-111.
14. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *New England Journal of Medicine*. 2002 Jul 18;347(3):175-84.
15. Whyte MP, Tau C, McAlister WH, et al. Juvenile Paget's Disease With Heterozygous Duplication In TNFRSF11A Encoding RANK. *Bone*. 2014; 68:153-161.
16. Bae KB, Kwon JH, Kim YH, Jung TY, Cho JH. Juvenile Paget's Disease with Paranasal Sinus Aplasia. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2008;1(4):224-226.
17. Tau C, Mautalen C, Casco C, Alvarez V, Rubinstein M. Chronic idiopathic hyperphosphatasia: normalization of bone turnover with cyclical intravenous pamidronate therapy. *Bone*. 2004; 35: 210– 216.
18. Tüysüz B, Mercimek S, Üngür S, Deniz M. Calcitonin treatment in osteoclastoma with hyperphosphatasia (juvenile Paget's disease): radiographic changes after treatment. *Pediatric Radiology*. 1999; 29: 838-841.

19. Bakwin H, Eiger MS. Fragile bones with macrocranium. *Journal of Pediatrics*. 1956; 49:558-564
20. Saki F, Karamizadeh Z, Nasirabadi S, Mumm S, McAlister WH, Whyte MP. Juvenile Paget's disease in an Iranian kindred with vitamin D deficiency and novel homozygous TNFRSF11B mutation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013; 28(6):1501-1508.
21. Rehman T, Ali R, Taylor C, Howard Y. Bilateral Giant Cavernous Carotid Artery Aneurysms in a Child With Juvenile Paget's Disease. *World Neurosurgery*. 2010; 73(6):691–693.

HİPOFOSFATAZYA

Dr. İrem İYİGÜN *, Dr. Zeynep Alev ÖZÖN **

Hipofosfatazya (HPP), serum alkalen fosfataz aktivitesinde eksiklikle (hipofosfatazemi) karakterize, nadir kalıtsal bir raşitizm ya da osteomalazi nedendir. İlk kez 1948’de Kanadalı bir pediatrist olan John Campbell Rathbun tarafından dokuya özgün olmayan (karaciğer/kemik/böbrek) alkalen fosfataz (TNSALP) aktivitesinde eksikliğin neden olduğu bir sistemik kemik hastalığı olarak tanımlanmıştır. TNSALP aktivitesinde azalma, TNSALP geninde işlev kaybına yol açan mutasyonlardan kaynaklanır; buna karşılık dokuya özgün ALP izoenzimlerini kodlayan genlerin bütünlüğü bozulmamıştır. HPP’de, TNSALP eksikliği enzimin substratı olan ve mineralizasyonu baskılayıcı etki gösteren inorganik pirofosfat (PPi) birikimine yol açarak iskelette mineralizasyon bozukluğu yaratır.

Hastalığın klinik bulgularından mineralizasyon bozukluğu sorumludur. Mutasyon tipi, kalıtım mekanizması ve belirtilerin ortaya çıkma yaşına göre hastalığın klinik yansımaları oldukça değişkendir. Şiddetli HPP insidansı Avrupa’da 1/300.000, Kanada’da ise 1/100.000’dir.

DOKUYA ÖZGÜN OLMAYAN ALKALEN FOSFATAZ (TNSALP)

1. Protein yapısı ve işlevi

İnsanda, ALP enziminin, plasental, plasental-benzeri (germ hücre), bağırsak ve TNSALP olmak üzere dört izoenzimi mevcuttur. TNSALP organizmada yaygın bulunmakla birlikte en fazla karaciğer, kemik ve böbrekte bulunur.

* Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

** Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

O nedenle karaciğer/kemik/böbrek alkalen fosfatazı (LBK – “**L**iver/**B**one/**K**idney”) olarak adlandırılır. Kemik mineralizasyonundaki rolü bilinmekle birlikte, karaciğer ve böbrekteki işlevi henüz açıklığa kavuşmamıştır. TN-SALP, 1. kromozomun kısa kolu üzerinde (1p36.1-34) ALPL geninden kodlanmaktadır. Genin 12 ekzonu vardır. Karaciğer, böbrek ve kemik izoformları birbirinden glikozil parçaları bakımından farklıdır. Bu fark translayonu izleyen glikozillenme aşamasında oluşur. Bu durum elektroforez yöntemiyle izoformun ve enzimin köken aldığı dokunun saptanmasına olanak verir.

ALP’ler fosfatidilinositol-likan parçası ile hücre zarına tutunurlar ve serine fosfor bağlanması ve ayrılmasını sağlayan bir fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonunu katalizleyerek fosfoesterlerle PPI’yi hidrolize ederler.

2. Mineralizasyondaki işlevi

İskelet gelişmesi kemik büyümesi, şekillenmesi (modeling) ve yeniden şekillenmesini (remodeling) kapsayan karmaşık bir süreçtir. Çocukluk çağında büyüme bilindiği üzere endokondral kemik yapımıyla gerçekleşir. Büyüme plaklarında kondrositler önce çoğalır, sonra hipertrofiye uğrar, son olarak da dejenerasyona uğrar; bunu kıkırdak matriksin mineralizasyonu izler. Bunun dışındaki bölgelerde ise önce osteoblastlar kemik matriksini sentezlerler daha sonra bu matriks mineralize olur. Mineralizasyon önce kondrosit membranından tomurcuklanan matriks veziküllerinde (MV) hidroksiapatit (HA) kristallerinin oluşması ve büyümesi, sonunda MV duvarını parçalayarak hücre dışında matrikse yayılmasıyla gerçekleşir. PPI HA kristallerinin büyümesini engelleyerek kemiğin mineralizasyonunu bozar. HPP’de hidrolizlenemeyen PPI’nin birikmesi kemik mineralizasyonundaki bozukluk ve raşitizm/osteomalaziden sorumludur.

PATOFİZYOLOJİ

Hipofosfatazya belirtilerin ortaya çıktığı yaşa ve şiddetine göre yedi farklı klinik alt tip sınıflandırılmıştır. En ağır klinik alt tipler perinatal ve infantil HPP olup otozomal resesif geçiş gösterir. Daha hafif alt tipler ise (erişkin tipi ve yalnız erken diş kaybıyla seyreden odontohipofosfotazyaya) genellikle otozomal dominant nadiren otozomal resesif geçişlidir. ALPL geninde bugüne kadar üç yüzden fazla mutasyon tanımlanmıştır.

HPP, TNSALP'nin enzimatik aktivitesindeki kusurdan kaynaklanır. Yukarıda belirtildiği gibi enzim eksikliği PPi birikmesine yol açar; PPi hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu baskılayarak kemik mineralizasyonunu bozar. Mineralizasyon derecesi TNSALP enzim aktivitesine paraleldir, o nedenle TNSALP aktivitesi fenotipi belirler.

TNSALP'in kemik dışında diğer dokulardaki fizyolojik işlevi iyi tanımlanmış değildir. Bununla birlikte son çalışmalar myelinizasyon, sinaps olgunlaşması, nöral kök hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasında işlevi olduğunu göstermektedir. HPP'li hastaların bir kısmında görülen psikiyatrik ve nörolojik bulguların (huzursuzluk, kronik ağrı, anksiyete, depresyon, nöbet) bu işlevlerin kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kimi hastalarda görülen enflamasyon (artrit, osteomyelit) ve kas, kemik, kıkırdak hasarı TNSALP'in enflamatuvar süreçlerde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

TNSALP, santral sinir sisteminde B₆ vitamini ve onun aktif metaboliti olan pridoksal fosfat (PLP) metabolizmasında önemli rol oynar. PLP, major nörotransmitterlerin (gama-aminobütirik asit (GABA), seratonin, dopamin, adrenalin, noradrenalin) sentezinde rol oynayan önemli bir kofaktördür. PLP, SSS'de baskılayıcı etki gösteren temel nörotransmitter olarak bilinen GABA sentezinde zorunlu kofaktördür. HPP'de PLP metabolizması bozulur; buna bağlı olarak GABA yapımı azalır. Bu durum santral sinir sisteminde hiperaktivite olarak adlandırılabilir deşarjlar ve konvülsyona yol açabilir. TNSALP aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak PLP'nin PL'a dönüşümündeki kusur, perinatal ya da infantil HPP de konvülsyon görülmesine neden olabilir. Bu nedenle şiddetli HPP olgularında görülen nöbetler B₆ vitaminine neredeyse daima cevap verir. Bazı olgularda ise hastalık seyrinde ortaya çıkan kraniyosinostoz ve kafa içi basıncında artış, hiperkalsinemi ve hipoksi nöbetlerden sorumludur.

KLİNİK BULGULAR

HPP, semptomların ilk görüldüğü yaşa göre sınıflandırılır. Fetal hayatta ölümle sonuçlanan, mineralizasyonun tam yokluğunun görüldüğü fenotipler olduğu gibi, erişkin hayatta sadece dişle ilgili sorunların görüldüğü hafif fenotipler de bulunmaktadır. (Tablo.1) Genel kural olarak; hastalığın ilk belirtilerinin görüldüğü yaş ile şiddeti ters orantılıdır; erken görülen hastalık daha şiddetlidir.

Temel bulgular kusurlu kemik ve diş mineralizasyonu ile ilişkiliyken (raşitizm, osteomalazi, kırıklar, diş kaybı), şiddetli fenotiplerde sistemik bulgular (nöbet, solunum ve böbrek sorunları, kronik ağrı, güçsüzlük) gözlenebilir.

Kemik ve/veya dişte mineralizasyon bozukluğu, süt dişlerinin erken kaybı ve serum ALP aktivitesinde düşüklük görüldüğü durumlarda HPP akla gelmelidir.

Klinik alt tipler

1. Perinatal şiddetli hipofosfatazya: Fetal hayatta bulgu veren, en ağır alt tiptir. Fetal ultrasonografide ciddi iskelet bulgularının saptanması halinde ya da aile öyküsü varsa gebelikte tanı konabilir. Çoğunlukla letal seyrederek, ölü doğuma yol açabilir. Gebelikte polihidramniyoz görülebilir. Doğumda ekstremiteler kısa ve deforme. Ön kol ve bacakların orta kısımlarında deride çukurluğa yol açan, osteokondral yapıda ‘Bowdler mahmuzu’ görülebilir. Olguların bir kısmı birkaç gün içinde pulmoner hipoplazi ya da raşitik göğüs deformitelerine ikincil giderek ağırlaşan solunum sıkıntısı nedeniyle kaybedilirler. Bu olgularda nöbetler, irritabilite, huzursuzluk ve ağlama, periyodik apne, myelofitisik anemi görülebilir. Yaşam süresi nadiren erken postnatal dönemi geçebilir. Kemik grafilerinde raşitik rozari, metafizlerde genişleme ve düzensizlik, deformite ya da kırıklar, uzun kemiklerin uçlarında dil biçiminde metafize uzanan radyolus alanlar görülmesi tipiktir. Kafa kemiklerinin yalnız merkezi kısımlarında kalsifikasyon görülür; sütürler çok geniştir. Bu bulgular osteogenezis imperfektadan kolayca ayırt edilebilir.

2. İnfantil hipofosfatazya: Doğumdan sonra bulgu verir, ancak 6 aydan önce klinik bulgular ortaya çıkar. İlk bulgular genellikle beslenme bozukluğu, emmede zayıflık, kilo alamama, hipotoni ve raşitizm bulgularıdır. Nadir olgularda henüz raşitizm ortaya çıkmadan ilk bulgu B6 vitamini (piridoksin) bağımlı nöbetler olabilir; nöbet gelişmesi kötü prognoz göstergesidir. Kranial sütürler geniş ele gelse de bu durum mineralizasyon eksikliğinden kaynaklanır ve fonksiyonel kraniyosinostoz, kafa içi basıncında artış ve buna ilişkin papilödem görülebilir. Raşitizme bağlı yelken göğüs, kot kırıkları ve pnömoni ortaya çıkabilir. Hiperkalsemi, buna bağlı kusma, iştahsızlık, kabızlık, hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz sık görülür. Raşitik pnömopati ve solunum

yetmezliği nedeniyle kaybedilebilirler. Süt çocukluğunu geçenlerde kraniyosinostozis gelişmişse kalıcıdır, ayrıca hemen hepsinde süt dişleri beş yaşından önce dökülür. Bu prematür diş dökülmesinin nedeni yetersiz mineralizasyon sonucunda sementumun köklerinin, periodontal ligamente tutunamamasıdır. Radyolojik bulgular perinatal HPP ya benzemekle birlikte daha hafiftir.

3. Çocukluk çağı (juvenil) hipofosfatazya: Klinik bulguları 6 ay - 18 yaş arasında görülür. Bulguları geniş bir yelpazede değişir. Raşitizm, kas güçsüzlüğü, kemik ağrısı, diş anomalileri (hipoplazi, diş çürükleri, süt dişlerinin 5 yaşından önce erken kaybı, periodontal enfeksiyon) görülür. Bununla birlikte kalıcı dişlerin prognozu daha iyidir. Raşitizme bağlı boy kısalığı, bacaklarda eğrilik, uzun kemik kırıkları, metafiz genişlemesine bağlı olarak el ve ayak bileklerinde, dizlerde genişleme, kemik ve eklem ağrıları görülür. Değişik derecelerde motor kayıplar olur ve kolay yorulurlar. İntrakraniyal basınç artışı bulguları ve büyüme geriliği görülür. Bununla birlikte çocukluk çağı HPP'sinde piridoksin eksikliğine bağlı nöbetler gözlenmez. Kemik grafilinde uzun kemiklerde büyüme plağından metafize uzanan radyolusen "dil" görünimleri tipik olup HPP'yi raşitizmin diğer nedenlerinden ayırt edicidir. Uzun kemiklerin metafiz ve epifizlerinde raşitik değişiklikler görülür. Kraniyosinostoz ve kafa içi basınç artışı gelişirse kafatasında "dövülmüş bakır" manzarası saptanabilir.

4. Erişkin hipofosfatazya: Klinik bulgular 18 yaşından sonra, genellikle orta yaşlarda ortaya çıkar. Olguların çoğunda erken diş kaybı öyküsü vardır. Osteomalaziye bağlı hafif kemik bulguları ve ALP düşüklüğü görülür. İlk şikayetleri metatarslarda stres kırığının neden olduğu ayak ağrısı olabilir. Femurda subtrokanterik psödokırıklara bağlı kalça ağrısı görülebilir. Eklemelerde kalsiyum pirofosfat dihidrat birikimine bağlı psödogut görülebilir.

5. Odontohipofosfatazya: Sadece diş bulgularıyla seyreder. Ciddi diş çürükleri, diş kaybı görülebilir. Beklenmedik erken diş kaybı olan olgularda akla gelmelidir. Erken başlangıçlı bazı periodontit olgularında da HPP söz konusu olabilir. Daha ağır klinik alt tiplerde gözlenen iskelet bulguları bu olgularda görülmez.

6. "Benign" prenatal hipofosfatazya: 1990'dan sonra anne karnında ekstremitelerde eğrilik saptanan ancak doğumdan sonra perinatal HPP gibi ağır seyretmeyen ve erken dönemde düzelen olguların tariflenmesiyle sınıflandır-

maya katılan bir HPP alt tipidir. Gebeliğin erken döneminde fetal ultrasonografi ile saptanan eğrilik gebeliğin son döneminde de düzelebilir. Fetal USG ile ağır fenotipten ayırt edilmesi genellikle olanaklı değildir.

7. Psödohipofosfatazya: Çok ender görülen bu alt tipte klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular infantil HPP'ye benzemekle birlikte ALP aktivitesi normal ya da yüksektir. Bu durum TNSALP genindeki değişikliğin, endojen olarak işlev göstermeyen buna karşılık in vitro deney şartlarında katalitik aktivitesi yüksek ölçülen mutant bir proteine yol açmasından kaynaklanır.

Tablo 1. HPP klinik alt tipleri

Klinik alt tipler	Kalıtım	Kemik Bulguları	Klinik tanı
Perinatal şiddetli HPP	OR	Osteokondral çıkıntılar, hipomineralizasyon	Direkt grafi, USG bulguları
Prenatal benign	OD	Uzun kemiklerin eğriliği, postnatal iyi seyir	USG, muayene bulguları
İnfantil	OR	Kraniyosinostozis, raşitik kostalar, hiperkalsiüri	Direkt grafi, muayene bulguları, biyokimyasal testler
Çocukluk çağı (juvenil)	OR (genellikle) veya OD	Boy kısalığı, kemik kırıkları, kemik ağrıları	
Erişkin	OR veya OD	Metatarsal ya da tibiada stres kırığı, osteoartrit	Muayene bulguları, biyokimyasal testler
OdontoHPP	OR veya OD	Alveolar kemik kaybı	Muayene bulguları, biyokimyasal testler

(OR: otozomal resesif, OD: otozomal dominant, USG: ultrasonografi)

TANISAL TESTLER

Öykü, klinik bulgular ve tipik radyolojik değişiklikler ışığında ALP aktivitesinde düşüklük saptanması HPP tanısı koydurur. Tanıda en önemli basamak klinik bulgular, laboratuvar ve radyolojik incelemeler sonucunda HPP'nin akla gelmesi ve ALP düzeyi ölçülerek değerlendirilmesidir. Bununla birlikte ALP düzeyinin, malnütrisyon, hipotiroidi, anemi, çölyak hastalığı, ALP düzeyi ve ilaç kullanımı gibi sık görülen pek çok durumda düşük ölçülebileceği unutulmamalıdır.

Tablo II. ALP düşüklüğü yapan diğer durumlar

Malnütrisyon (düşük protein sindirimi; düşük mide asit üretimi / akloridi)	Postmenapozal kadınlarda östrojen replasman tedavisi
Çinko eksikliği	Paratiroid yetmezliği
Çölyak hastalığı	Pernisyöz anemi
C vitamini eksikliği (skorbüt)	Vitamin B6 eksikliği
Folik asit eksikliği	Aşırı D vitamini alımı
Hipotiroidi	Ağır anemi
Süt alkali sendromu	Radyoaktif ağır metal alımı
Magnezyum eksikliği	Kardiyak cerrahi sonrası
Yalancı düşüklük (EDTA'lı tüpte ya da hemolizli kanda çalışılması sonucu olabilir.)	

HPP'de ALP substratlarının (inorganik pirofosfat (PPi), pridoksal 5-fosfat, fosfoetanolamin) düzeyi yükseleceğinden bunların ölçümü tanıya yardımcıdır. İdrar fosfoetanolamin düzeyi de HPP dışında birçok metabolik kemik hastalığında artmış olabileceği gibi, bazı olgularda idrar düzeyi normaldir. Ağır klinik alt tiplerin heterozigot taşıyıcılarında da klinik bulgu görülmezken serum ALP düzeyi çoğunlukla hafif düşük ve idrar fosfoetanolamin düzeyi de hafif yüksektir. Serum ALP düşüklüğü yanı sıra TNSALP (ALPL) geninde mutasyon tanıyı kesinleştirir.



Resim 1. Ağır hipofosfatazya (perinatal) (A) yenidoğan döneminde kafa grafisinde ağır mineralizasyon eksikliği dikkati çekiyor. (B-C) Yenidoğan döneminde üst ve alt ekstremitelerde belirgin raşitik değişiklikler (metafizde çanaklaşma, genişleme, fırçalaşma). Femur proksimalinde hipofosfatazyaya özgü tipik metafizyel “dil” görünümü.



Resim 2. Ağır hipofosfatazya (perinatal), asfotaz alfa tedavisi altında 6 aylıkken ekstremitte grafilerinde raşitik değişikliklerde kısmi düzelme, skleroz.



Resim 3. Ağır hipofosfatazya (perinatal), asfotaz alfa tedavisinin ilk yılında (1 yaş 2 aylık) ekstremitte grafilerinde skleroz, raşitik değişikliklerde belirgin gerileme.

AYIRICI TANI

Osteogenezis imperfekta, raşitizm ve akondrojenesis, ayrıca ALP düşüklüğüne yol açan diğer sorunlar (Tablo.2) ayırıcı tanıda yer alır. Öykü, klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda önemlidir. Bununla birlikte kimi olgularda klinik ve laboratuvar bulguları ile osteogenezis imperfektadan ayırım yapılamayabilir. Böyle durumlarda moleküler genetik çalışmalardan yararlanılabilir.

TEDAVİ

Hiperkalsemili olgularda destek tedavisi (oral-intravenöz hidrasyon, furosemid ve diyetle kalsiyum alımının kısıtlanması); piridoksin bağlı nöbetlerde piridoksin tedavisi; kraniyosinostozis ve kafa içi basınç artışı varsa cerrahi düzeltme gerekebilir. Çinko, magnezyum (TNSALP enziminin katalitik iyonları), piridoksal 5 fosfat ve ağrıya ya da hastalığa ikincil gelişen metabolik inflamasyona yönelik steroid-dışı antienflamatuvar tedavilerin yararlı olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca raşitizm ve osteomalaziye düzeltmek için klasik tedavi-

lerden (D vitamini, kalsiyum) kaçınılmalıdır. Zira bu tedaviler HPP’de görülen hiperkalsemiyi kötüleştirebilir. HPP’nin hafif fenotipleri idiyopatik osteoporozla karıştırıldığında bisfosfonat tedavisi uygulanabilmektedir. Bu olgularda PPI analogu olan bisfosfonatların osteoklastik aktiviteyi baskımlarken TNSALP aktivitesini ortadan kaldırması kırıklara yol açabilir. Aynı şekilde osteoporoz tanısı ile bisfosfonat kullanan bireylerde beklenmedik biçimde kırık geliştiği takdirde HPP olasılığının akla gelmesi gerekir.

Hastalığın tedavisinde günümüze dek dolaylı birçok yöntem denenmiştir. TNSALP aktivitesinde artışla giden Paget hastalarından plazmaferes ile elde edilen plazma verilen bir infantil HPP olgusunda raşitizmin ilerlemesinin ön- lendiği görülmüştür. Bu sonuç, HPP’deki mineralizasyon bozukluğunu geri döndürebilmek için TNSALP aktivitesinin artırılması gerektiğini ortaya koy- muştur. Aynı hipotezi destekleyecek şekilde, hayatı tehdit eden iki infantil HPP olgusunda sağlıklı mezenkimal kök hücre nakliyle (vericinin TNSALP içeren osteoblast ve kondrositlerinin iskelete yerleşmesi ile) radyolojik düzel- me görülmüştür.

Bazı erişkin olgularda osteoblastlarda TNSALP yapımını artırmak üzere pa- ratiroid hormon ile anabolik tedavi denenmiş ve kimisinde başarılı olmuştur. Teriparatide (rekombinan insan paratiroid hormonu) erişkin HPP’de özellik- le metatarslardaki stres kırıklarında yararlı olabilmektedir. Ancak büyümekte olan sıçanlarda Teriparatid’in osteosarkom gelişmesine yol açtığı görüldüğü için çocukluk çağında bu tedavinin kullanımı kontrendikedir.

Yakın zamana kadar HPP yönetiminde sadece destek tedaviler uygulanmak- tayken, günümüzde seçili olgularda enzim replasman tedavisi (EzRT, asfotaz alfa) uygulanmaya başlanmıştır. Asfotaz alfa rekombinan DNA yöntemi kul- lanılarak elde edilen bir füzyon proteini olup TNSALP’nin katalitik bölgesi, immünglobülin G1’in Fc bölgesi ve kemiği hedefleyen bir deka aspartat mo- tifinden oluşur. IgG₁ Fc bölgesi plazma yarı ömrünü uzatmada, deka aspartat peptid ise sadece kemiğin hedeflenmesinde rol oynar. Asfotaz alfa perinatal, infantil ve juvenil başlangıçlı HPP’de kullanıma girmiştir. Ancak erişkin HPP da etkisinin nasıl olacağı henüz bilinmemektedir. Klinik çalışmalarda hasta- lığın en şiddetli olduğu perinatal ve infantil alt tiplerinde EzRT ile iskelet ve solunum sistemini ilgilendiren düzelmelerin yanında, nöbet kontrolü gibi birçok fonksiyonel gelişme de görülmüştür. Ancak kraniyosinostozis gelişimi

asfotaz alfa ile önlenememektedir. Asfotaz alfa 6 mg/kg/hafta 3 ya da 6 dozda subkutan uygulanmaktadır.

Tedavi olarak kemik iliği kök hücre nakli denen hastalarda başarısız olunmasına rağmen, enzim replasman tedavisiyle kombine olarak kemik iliği kök hücre nakli başarılı olmuştur.

PROGNOZ

Hastalığın perinatal ağır tipi genellikle günler ve haftalar içinde ölümcül seyretnmektedir. İnfanıl HPP vakalarının ise yaklaşık yarısı solunum komplikasyonları ile kaybedilmektedir. Bu hastaların uzun dönem takiplerine ilişkin sonuçlar henüz bulunmamaktadır. Erken dönemde görülen fenotiplerin kötü prognozlarına karşın, erişkin tip ya da odontohipofosfotazyada yaşam beklentisinde bir azalma beklenmemektedir.

PRENATAL TESTLER VE PREİMLANTASYON GENETİĞİ

HPP nedeniyle etkilenmiş çocuğu olan ya da geçirilmiş etkilenmiş gebelik öyküsü olan çiftlerde prenatal testler düşünülmelidir. Koryon villus örneklemeyle izole edilen DNA örneğinde mutasyon analizi yapılabilmektedir. Özellikle heterozigot mutasyon taşıyıcılarında koryon villus ALP düzeyi normal olabildiği için koryon villus ALP düzeyinden ziyade mutasyon analizi yapılması önemlidir. Daha önce gösterilmiş bir indeks vaka olmadığı durumlarda, sadece gebelik sırasında yapılan laboratuvar ve radyolojik incelemeler ile HPP tanısı düşünüldüğünde ise ALPL gen dizi analizi için yeterli süre olmadığından prenatal testlerle mutasyon analizi yapılamamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Anderson HC. The role of matrix vesicles in physiological and pathological calcification. *Curr Opin Orthop*. 2007; 18:428–433.
2. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Bürgi S, Sergi C, Ryan L, Ericson KL, Whyte MP, Högl W Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T.C, p.M226T; c.1112C.T, p.T371I) of the tissue nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007; 40:1655–1661

3. Cahill RA, Wenkert D, Perlman SA, Steele A, Coburn SP, McAlister WH, Mumm S, Whyte MP Infantile hypophosphatasia: transplantation therapy trial using bone fragments and cultured osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2923–2930
4. Fonta C, Negyessy L, Renaud L, Barone P Postnatal development of alkaline phosphatase activity correlates with the maturation of neurotransmission in the cerebral cortex. *J Comp Neurol* 2005; 486:179–196
5. Harmey D, Hessle L, Narisawa S, Johnson KA, Terkeltaub R, Millán JL. Concerted regulation of inorganic pyrophosphate and osteopontin by Akp2, Enpp1, and Ank. *Am J Pathol*. 2004; 164:1199–1209.
6. Hessle L, Johnson KA, Anderson HC, et al. Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99:9445–9449.
7. Ho AM, Johnson MD, Kingsley DM. Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science*. 2000; 289:265–270.
8. Hofmann C, Girschick HJ, Mentrup B, Graser S, Seefried L, Liese J, Jakob F Clinical aspects of hypophosphatasia: an update. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2013; 11:60–70
9. Hypophosphatasia M. P. Whyte in *Pediatric Bone*, 2nd ed., F.H. Gloieux, J.M. Pettifor, H Jüppner (eds), 2012; 771–94
10. Johnson K, Goding J, Van Etten D, et al. Linked deficiencies in extracellular PPi and osteopontin mediate pathologic calcification associated with defective PC-1 and ANK expression. *J Bone Miner Res*. 2003; 18:994–1004.
11. Kermer V, Ritter M, Albuquerque B, Leib C, Stanke M, Zimmermann H Knockdown of tissue nonspecific alkaline phosphatase impairs neural stem cell proliferation and differentiation. *Neurosci Lett* 2010; 485:208–211
12. Le Du MH, Millán JL. Structural evidence of functional divergence in human alkaline phosphatases. *J Biol Chem*. 2002; 277:49808–49814.
13. Mornet E, Muller F, Ngo S, Taillandier A, Simon-Bouy B, Maire I, Oury JF: Correlation of alkaline phosphatase (ALP) determination and analysis of the tissue non-specific ALP gene in prenatal diagnosis of severe hypophosphatasia. *Prenat Diagn* 1999; 19:755–7.
14. Mornet E, Stura E, Lia-Baldini AS, Stigbrand T, Ménez A, Le Du MH. Structural evidence for a functional role of human tissue-nonspecific alkaline phosphatase in bone mineralization. *J Biol Chem*. 2001; 276:31171–31178.
15. Okawa A, Nakamura I, Goto S, Moriya H, Nakamura Y, Ikegawa S. Mutation in Npps in a mouse model of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nat Genet*. 1998; 19:271–273.
16. Rasmussen H: *Hypophosphatasia*. McGraw-Hill, New York; 1983
17. Rathbun JC. “Hypophosphatasia”: a new developmental anomaly. *Am J Dis Child*. 1948; 75:822–831.

18. Roberts S, Narisawa S, Harmey D, Millán JL, Farquharson C. Functional involvement of PHOSPHO1 in matrix vesicle-mediated skeletal mineralization. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:617–627.
19. Sutton RA, Mumm S, Coburn SP, Ericson KL, Whyte MP. “Atypical femoral fractures” during bisphosphonate exposure in adult hypophosphatasia. *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27:987-94.
20. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004; 32:426–438
21. van den Bos T, Handoko G, Niehof A, Ryan LM, Coburn SP, Whyte MP, Beertsen W Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res* 2005; 84:1021–1025.
22. Wenkert D, McAlister WH, Coburn SP, et al. Hypophosphatasia: nonlethal disease despite skeletal presentation in utero (17 new cases and literature review). *J Bone Miner Res.* 2011; 26:2389–2398
23. Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD: Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy. Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *Am J Med* 1982, 72:631-41.
24. Whyte MP, Kurtzberg J, McAlister WH, Mumm S, Podgornik MN, Coburn SP, Ryan LM, Miller CR, Gottesman GS, Smith AK, Douville J, Waters-Pick B, Armstrong RD, Martin PL Marrow cell transplantation for infantile hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2003; 18:624–636
25. Whyte MP, Teitelbaum SL, Murphy WA, Bergfeld MA, Avioli LV: Adult hypophosphatasia. Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1979, 58:329-47.

ÇOCUK VE ERGENLERDE OSTEOPOROZ; ETYOLOJİ, TANISAL YAKLAŞIM VE TEDAVİ

* Dr. Nurgün KANDEMİR

Osteoporoz, kemik kuvvetinin azalması ve kırık riskinin artması ile karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. Kemik mineral birikimi intrauterin hayatta başlar ve büyük kısmı üçüncü trimesterde oluşur. Doğumdan erişkin döneme kadar kemik mineral içeriği 40 kat artar ve 20'li yaşların sonuna doğru pik kemik kitlesine ulaşılır. Erişkin dönemdeki toplam kemik kitlesinin % 40 ile % 60'ı ergenlikte oluşur. En önemli artış (% 25) büyüme hızının en yüksek olduğu 2 yıl boyunca gerçekleşir. Bu dönem kızlarda 12,5, erkeklerde 14 yaş civarına rastlar. 18 yaşa gelindiğinde pik kemik kitlesinin % 90'ına erişilmiştir. Kemik kitlesi artışı ile büyüme hızı arasında 6-12 aylık bir zaman farkı vardır ve bu farklılık erkek çocuklarında 10-14 yaş arası kız çocuklarında 8-12 yaş arası sık görülen ön kol kırıklarının kısmen açıklar. Kemik sağlığını etkileyen faktörler Tablo 1'de verilmiştir. Kemik kitlesindeki değişikliklerin % 70'i genetik faktörlere bağlıdır.

Tablo 1. Kemik kitlesini etkileyen faktörler

Değiştirilebilir faktörler	Değiştirilemeyen faktörler
- Beslenme - Kalsiyum - Vitamin D - Sodyum - Protein - Karbonatlı içecekler - Egzersiz ve yaşam şekli - Vücut ağırlığı ve kompozisyonu - Hormonal durum	- Genetik - Cinsiyet - Etnik özellikler

* Pediatri Profesörü, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı

Primer osteoporoz

Başka herhangi bir sağlık problemi olmayan çocuk veya ergende görülen osteoporoz, primer osteoporoz olarak adlandırılır.

Çocuk ve erişkinlerdeki osteoporoz patogeneğinde genetik faktörler önemli rol oynar. Kemik boyutu, yapısı, yenilenmesi, kemik matriks proteinleri hep genetik faktörler ile kontrol edilir. İkiz bireylerde yapılan çalışmalarda kemik mineral dansitesi (KMD) farklılıklarının % 80'inden genetik faktörlerin sorumlu olduğuna işaret edilmektedir.

Tip 1 kollajen kemikteki ana protein olup üçlü heliks yapısındadır iki adet alfa 1 ve bir adet alfa 2 zinciri mevcuttur. Bu zincirler *COL1A1* ve *COL1A2* genleriyle kodlanırlar. Matür kollajen aşamasına geçiş pek çok basamak gerektirir.

Bu genlerdeki mutasyonlar veya kollajenin post-translasyonel değişimi ile ilgili genlerdeki mutasyonlar kemik kırılabilirliğinde artışa neden olan *Osteogenezis İmperfekta* adı verilen bir grup hastalığa neden olur. Çocuk ve ergenlerde primer osteoporoz yapan nedenler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Osteogenezis İmperfekta

Osteogenezis imperfekta kalıtsal bir bağ dokusu hastalığı olup pek çok fenotipi mevcuttur. Genellikle travma olmaksızın veya minimal travma ile kırıklar oluşur. Ağır formlarında infantlar perinatal dönemde kaybedilirler. Hafif formlar ise prematür osteoporoz veya postmenopozal hızlı kemik kaybı şeklinde seyredebilir. Sıklığının 20.000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir.

Patogenez

Osteogenezis imperfekta en sık, tip 1 kollajenin alfa-1 ve alfa-2 zincirlerini kodlayan genlerde veya tip 1 kollajenin translasyon sonrası modifikasyonunda rol oynayan proteinleri kodlayan genlerde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Tip 1 kollajen, kemik, ligament, cilt ve sklerada önemli görevi olan yapısal bir proteindir.

Hastaların çoğunda *COL1A1* veya *COL1A2* genlerinde dominant mutasyon saptanır. Olguların % 10'unda resessif kalıtım gösteren tipler mevcuttur. Mutasyonlar ve beklenen bulgular Tablo 3'de görülmektedir

Klinik bulgular

Osteogenezis imperfektaya neden olan mutasyona göre klinik bulgular değişkenlik gösterebilir ayrıca aynı ailede bile ağırlık dereceleri farklı bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bir bireyde ağır bulgular mevcutken diğerinde aynı mutasyon olmasına karşın hiç bulgu olmayabilir. O nedenle mutasyonun tanımlanması klinik tablonun durumunu göstermez. Klinik bulgular aşağıda sıralanmıştır.

- Çok sayıda kırık veya atipik kırıklar
- Boy kısalığı
- Skolyoz
- Mavi sklera
- Sağırılık (geç çocukluk veya erken erişkin dönemi)
- Dişlerde opasite
- Ligament ve ciltte laksisite
- Wormian kemikler
- Ciltte çabuk morarma

Sınıflandırma

Osteogenezis imperfekta genetik özelliklerine göre 11 ana tip olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 3). Daha yaygın kullanılan bir sınıflandırma ise hastalığın başlama yaşı ve ağırlık derecesi dikkate alınarak hafif, orta-ağır ve letal olmak üzere 3 gruba ayrılıp yapılmaktadır.

Hafif tip (tip 1)

Bu hafif tipte kırık sayısı değişken olup genellikle az sayıda kırık mevcuttur. Boy genellikle normal olup deformite minimaldir. Genellikle çocukluk döneminde yürümeye başlayınca kırıklar oluşur. Kırıklar puberteden sonra azalır. Olguların yarısında erken erişkin döneminde işitme kaybı başlar. Çoğunlukla iletim tipi ve sensörinöral sağırılık birliktedir.

Tablo II. Çocukluk yaş grubunda primer osteoporozu neden olan genetik durumlar ve klinik özellikleri

Hastalık	Gen	Patolojik mekanizma	Kalıtım	Klinik özellikler
Osteogenezis İmperfekta (tip I, II, III, IV)	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Tip 1 kollajenin alfa 1 ve 2 zincirleri	OD*	Değişik ciddiyette kırıklar, gri veya mavi sklera, dentinogenezis imperfekta, skolyoz, üçgen yüz, wormian kemikler
Osteogenezis İmperfekta (tip V)	<i>IFITM5</i>	Kemik formasyonunun disregülasyonu	OD	Orta-ağır tip, hipertrofik kallus, beyaz sklera wormian kemik oluşumu yok
Osteogenezis İmperfekta (tip VI)	<i>SERPINF1</i>	Mineralizasyon defekti	OR**	Orta-ağır tip, normal sklera ve diş, deformiteler, alkalen fosfataz yüksek olabilir
Osteogenezis İmperfekta (tip VII)	<i>CRTAP</i>	Kollajen prolil 3 hidroksilasyon defekti	OR	Orta-ağır tip, rizomeli, normal sklera Koksa vara
Osteogenezis İmperfekta (tip VIII)	<i>LEPRE1</i>	Kollajen prolil 3 hidroksilasyon defekti	OR	Perinatal ölüm, ağır tip, bulböz metafizler, beyaz sklera
Osteogenezis İmperfekta (tip IX)	<i>PP1B</i>	Kollajen prolil 3 hidroksilasyon defekti	OR	Orta-ağır tip, normal sklera, normal diş, ağır boy kısalığı
Osteogenezis İmperfekta (tip X)	<i>SERPINH1</i>	Şaperon defekti	OR	Ağır tip, üçgen yüz, dentinogenezis imperfekta, mavi sklera
Osteogenezis İmperfekta (tip XI)	<i>FKBP10</i>	Şaperon defekti	OR	Ağır tip, dentinogenezis imperfekta, vertebral kırıklar, eklem kontraktürleri
Osteogenezis İmperfekta (tip XII)	<i>SP7</i>	Osteoblast diferansiyon defekti	OR	Orta-ağır tipnormal işitme ve sklera Dentinogenezis yok

Osteogenezis İmperfekta (tip XIII)	<i>BMP1</i>	Defektif kollajen prosesing	OR	Ağır tip, normal diş, vertebral kırıklar, hipotoni, değişken sklera
Bruck sendromu	<i>PLOD2</i>	Kollajen çarpaz bağ yapımında bozukluk	OR	Dizlerde ve dirseklerde webbing(pterigium), düşük ayak ve diz dirsek ve ayakta kontraktürler gözlenir
Osteoporoz –pseudoglioma sendromu	<i>LRP5</i>	Wnt sinyalizasyonu ve osteoblast yapımında bozukluk	OR	Vertebral kırıklar, skolyoz, okuler pseudoglioma ikincil körlük
Ehler-Danlos sendromu	<i>COL5A1, COL5A2, TNXB, COL3A1</i>	Bağ dokusu defekti	OD	Gevşek eklemler, skolyoz
Marfan sendromu	<i>FBN1 TGFB2</i>	Bağ dokusu defekti	OD	Uzun boy, gevşek eklemler, uzun ekstremiteler
Kleidokranial displazi	<i>RUNX2</i>	Kemik yapım bozukluğu	OD	Fontanel kapanmasında gecikme Klavikula yokluğu, dış anomalleri
Spodülo-oküler sendrom	<i>XYTL2</i>		OR	Kısa gövde normal boy, skolyoz, katarakt, nistagmus, sağırılık, dismorfik yüz, vertebral kompresyon kırıkları
Hajdu-Cheney sendromu	<i>NOTCH2</i>	Anormal remodeling	OD	Boy kısalığı, motor gerilik, wormian kemikler, dolikosefali
Primer osteoporoz	<i>LRP6</i>	Wnt sinyalizasyonu ve osteoblast fonksiyon bozukluğu	OD	Artmış LDL, trigliserid, hipertansiyon, diyabet, osteoporoz
İdyopatik juvenil osteoporoz	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Çocukluk döneminde izole osteoporoz

*OD: otozomal dominant

**OR: otozomal resesif

Tablo III. Osteogenezis İmperfekta tiplerine göre klinik özellikler

Tip	Kalıtım	Ağırılık derecesi	Kırık sayısı	Deformite	Boy	DI	Sklera	Sağırılık
I	OD*	Hafif	1-100	Nadir	Normal veya hafif kısa	Nadir	Mavi	%50
IIA	OD	Perinatal letal	Multipl	Ağır	Ağır boy kısalığı	+	Koyu mavi	-
IIB	OR**	Perinatal letal	Multipl	Ağır	Ağır boy kısalığı	+	Açık mavi	-
III	OD	Ağır	Multipl	Orta-Ağır	Ağır boy kısalığı	+	Doğumda mavi sonra N	Sık
IV	OD	Orta-ağır	Multipl	Hafif-Orta	Değişken	+/-	N/gri	Bazen
V	OD	Orta	Multipl hipertrofik kal (+)	Orta	Değişken	-	N	Yok
VI	OR	Orta	Multipl	Rizomelik kısalık	Rizomelik kısalık	-	N/açık mavi	Yok
VII	OR	Orta	Multipl	Mevcut	Hafif boy kısalığı	-	N/açık mavi	Yok
VIII	OR	Ağır letal	Multipl	Orta-Ağır	Hafif boy kısalığı	-	N	
IX	OR	Ağır letal	Multipl	Ağır	Kısa ekstremiteler	+	Mavi	Yok
X	OR	Ağır letal	Multipl	Ağır	Ağır boy kısalığı	+	Mavi	Bildirilmemiş
XI	OR	Ağır	Multipl	Ağır	Ağır boy kısalığı	-	N	Bildirilmemiş

*OD: otozomal dominant

**OR: otozomal resesif

Orta ve ağır tip (tip III-IX)

Bu tipler orta ve ağır derecede kırıklar ile seyrederek, hafif orta derecede kemik deformiteleri, kifoskolyoz ve değişken derecelerde boy kısalığı görülür. İletim tipi işitme kaybı da ortaya çıkabilir. Tip VII ve tip VIII tip II'ye benzer letal tipe dönüşebilir. Tip VI dışında bifosfanat tedavisi yararlı olur.

Letal perinatal tip (tip II)

Bu ağır tipte hastalar genellikle intrauterin hayatta veya doğumdan hemen sonra kaybedilirler. Kayıplar genellikle ağır kırıklar ve solunum yetmezliği nedeniyle olur.

Laboratuvar bulguları

Bozulmuş kemik minerlizasyonuna sekonder serum alkalen fosfataz düzeyleri yükselebilir. Hiperkalsüri hastalığın ağırlık derecesi ile ilişkili ortaya çıkabilir. Hiperkalsüri olan olgularda daha ciddi boy kısalığı ve ömür boyu kırıklar görülür. Özellikle ağır olgularda kemik yapımı belirteçleri (tip 1 prokollajen C terminal propeptid) düşük olup, kemik rezorbsiyon belirteçleri (tip 1 kollajen C telopeptid) yüksek bulunur.

Tanı

Tanı klinik belirti ve bulgulara göre konur. Kemik kırılabilirliği, aile öyküsü, iskelet sistemi dışı bulgular tanıda yardımcı olur. Tip 1 kollajen yapı ve miktarı cilt biyopsisinden oluşturulan fibroblast kültüründe saptanabilir. Olguların % 90'ında tip 1 kollajen yapı veya miktarında bozukluk mevcuttur. Genetik mutasyonlar genomik DNA analizi ile gösterilebilir.

Ayrırcı Tanı

Çocuk istismarı: Değişik evrelerde çok sayıda kırıklar saptanması osteogenezis imperfektada olduğu gibi çocuk istismarı olgularında da görülebilir

Raşitizm: Boy kısalığı, azalmış kemik mineralizasyonu raşitizmde de görülebilecek bulgulardır. Radyolojik ve biyokimyasal bulgular ayrırcı tanıda yardımcı olur.

Diğer iskelet sistemi ile ilişkili sendromlar:

-Bruck sendromu: Konjenital eklem kontraktürlerinin olması ayrırcı tanıda faydalıdır. Eklem kontraktürleri ile giden osteogenezis imperfekta olarak da bilinen bu hastalık otozomal resessif kalıtım gösterir. Dizlerde ve dirseklerde webbing (pterygium), düşük ayak ve diz dirsek ve ayakta kontraktürler gözlenir.

-Osteoporoz-pseudoglioma sendromu: LDL reseptör ilişkili protein-5'I kodlayan gendeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resessif kalıtım gösteren bir hastalık olup önceden oküler tip osteogenezis imperfekta olarak bilinirdi. Mikrosefali, körlük, pseudoglioma, katarakt, iris atrofisi, hipotoni gibi ek bulgular mevcuttur.

-Panostatik fibröz displazi: Poliostatik fibröz displazinin yaygın tipi olup *GNAS1* genindeki somatik mutasyon sonucu ortaya çıkar. Kistik ve buzlu cam gibi kemik görünümü mevcuttur.

-Juvenil Paget Hastalığı: İdiyopatik hiperfosfatazya olarak da bilinen otosomal resessif kalıtım gösteren tiptir. Alkalen fosfatazın çok yüksek olması ayırıcı tanıda yardımcıdır. Osteogenezis imperfekta tip VI'da alkalen fosfataz düzeyleri yüksek olabilir.

-Hipofosfatazya: Nadir bir hastalık olup alkalen fosfataz eksikliği sonucu kemik ve dişte yetersiz mineralizasyon ile karakterizedir. Alkalen fosfataz düzeylerinin düşüklüğü tanıda yardımcı olur.

-Cole-Carpenter sendromu: Osteoporoz, boy kısalığı, kraniosinostozis, hidrosefali ve propitozis ile karakterize bir sendrom olup kalıtım şekli bilinmemektedir.

-Juvenil idiyopatik osteoporoz: Prepubertal sağlıklı çocuklarda gözlenen herediter olmayan izole osteoporoz olup çoğunlukla geçicidir.

Tedavi

Osteogenezis imperfektada tedavinin amacı kırık sayısını azaltmak, uzun kemik deformiteleri ve skolyozu önlemek, kronik ağrıyı azaltmak, hareket kapasitesini ve diğer fonksiyonel kapasitelerini arttırmaktır. Tedavi tıbbi, cerrahi ve fizik tedavi olmak üzere multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Bifosfonat tedavisi

Bifosfonatlar osteogenezis imperfektanın pek çok formunda (tip VI hariç) kırık önleyici ana tıbbi tedaviyi oluşturmaktadır. Bifosfonatlar pirofosfat analogu olup kemik rezorbsiyonu ve döngüsünün kuvvetli inhibitörleridir. Erişkinlerde postmenopozal osteoporoz, glukokortikoide bağlı osteoporoz ve erişkin erkeklerdeki osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Osteogenezis imperfektalı çocuklardaki tedavi sonuçları başarılı olup kırık sıklığını % 100'e kadar azalttığı gösterilmiştir. Doz, sıklık, süre ve emniyet açısından fikir birliği mevcut değildir. Halen bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

İntravenöz pamidronat tedavisi: Siklik infüzyon şeklinde kullanılan bu tedavi ile ilgili veriler genellikle kontrollü olmayan çalışmalardan elde edilen sonuçlardır. Kemik mineral dansitesini arttırdığı, kırık riskini azalttığı, hareket kapasitesini arttırdığı ve ağrıyı azalttığına yönelik veriler mevcuttur. Pamidronat İV olarak ardışık üç gün 2-4 aylık aralıklarla 0.5-1.0mg/kg dozunda verilmektedir. Yıllık doz 9mg/kg'ı geçmemelidir. Etkili en düşük dozun kullanılması tercih edilmelidir. Tedavinin erken döneminde kalsiyum düzeyi düşebilir. PTH ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri artar.

İntravenöz zoledronik asit — Pamidronattan farklı olarak her 2-4 ay yerine 6 aylık periodlar ile uygulanır. Hipokalsemi tedavinin sonrasında görülebilir. Az sayıda tecrübe vardır ve uzun süreli sonuçlar bilinmemektedir.

Oral risedronat — İki randomize kontrollü çalışmada oral risedronatın etkisi ve emniyeti değerlendirilmiş olup kullanılan 0.2, 1 veya 2 mg/kg/hafta dozları arasında fark olmaksızın kırık sıklığı azalmış, KMD artmış ve kemiklerde bowing azalmıştır.

Oral alendronat — Randomize kontrollü bir çalışmada oral alendronat tedavisi vücut ağırlığına göre 5 veya 10 mg/gün dozunda (40 kg altı veya üstü) 2 yıllık süreyle verildiğinde lumbal vertebra KMD değerlerinde belirgin artış sağlamış ancak (%51'e karşın % 12) büyüme hızı, kırık sıklığı, kemik ağrısı gibi parametrelerde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu konuda uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oral alendronat tedavisi ve intravenöz pamidronat tedavisinin karşılaştırılması— Direk olarak intravenöz ve oral tedaviyi karşılaştıran geniş randomize kontrollü bir çalışma mevcut olmamakla birlikte az sayıda osteogenezis imperfekta olgunun dahil edildiği küçük bir çalışmada oral alendronat tedavisinin de etkili olduğu gösterilmişse de pek çok klinisyen intravenöz pamidronat tedavisinin kemik ağrısı ve kırık riskini azaltmada daha etkili olduğu görüşündedir.

Tedavinin izlenmesi

Tedavi öncesinde kalsiyum düzeyleri kontrol edilmeli ve öncesinde günlük ihtiyaç olan 700-1300mg kalsiyum ve 400-600 Ünite D vitamini yeterli miktarlarda alınmıyorsa ek destek tedavi verilmelidir. Böbrek fonksiyonları tedavi öncesi ve her 6 ayda bir kontrol edilmelidir.

Tedavinin yan etkileri

- İnfluenza-benzeri sendrom: İlk infüzyonu takiben ateş, miyalji, döküntü, kusma, halsizlik olabilir. Çoğunlukla ilk dozdan sonra tekrarlamaz.
- Açıklanamayan hızlı kilo alımı olabilir.
- Uveit, tedavi kesilince kaybolur.
- Respiratuar distress 2 yaşın altındaki çocuklarda görülebilir.
- Erişkinlerde en ciddi yan etki çenenin osteonekrozudur.

Kırıkların tedavisi—Osteogenezis imperfektalı çocuklarda kırıkların tedavisi sağlıklı çocuklardaki kırık tedavisinden farklılık göstermez. Hareketsizliğe bağlı kemik kaybını önlemek için erken mobilizasyona önem verilmelidir.

Gen tedavisi ve allojenik kemik iliği transplantasyonu denenen diğer tedavilerdir.

İZLEM

- Büyüme ve baş çevresi izlemi
- İşitme testi (9 aylık ilki daha sonra uygun aralıklarla izlenmelidir)
- Görme taraması
- Mental motor gelişimin izlenmesi
- Pnömonokok ve influenza aşıları uygulanır
- Dentinogenezis açısından diş bölümü ile konsülte edilmelidir
- Okula devam ve okul performansı yardım gerektirebilir
- DEXA ile yıllık KMD izlenmelidir
- Spirometri ile restriktif akciğer hastalıkları monitorize edilmelidir
- Vertebra kırıkları 2 yılda bir izlenmelidir

PROGNOZ

Osteogenezis imperfektanın tipine göre prognoz değişkenlik gösterir. Tip I bir kaç kırık dışında kemik deformitesine neden olmaz ve normal yaşam süresi

mevcuttur. Tip III'den tip IX'a kadar olan tipler çocukluk ve erişkin dönemde genel populasyona göre erken ölüme neden olur. Torasik deformiteye bağlı akciğer fonksiyonlarında azalma ve enfeksiyonlar en sık ölüm nedenleridir.

SEKONDER OSTEOPOROZ

Bazı çocukluk çağı kronik hastalıkları ve bunlara yönelik tedaviler sekonder osteoporoza neden olabilmektedir. Malignansi tedavilerinde kullanılan ilaçlar yaşam süresini uzatmakta ancak bu süreçte osteoporoz gibi yan etkiler görülebilmektedir. Yaşa, altta yatan hastalığa, tedavinin cinsine göre sekonder osteoporozun prevalansı değişkenlik gösterebilir. Sekonder osteoporoza neden olan durumlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo IV. Çocukluk çağında sekonder osteoporoza neden olan durumlar

1) Kronik hastalıklar	2) Endokrin ve üreme sistemi hastalıkları
a) Malignansi(lösemi, lenfoma)	a) Puberte bozuklukları
b) Romatolojik hastalıklar	b) Turner sendromu
c) Anoreksia nervosa	c) Büyüme hormone eksikliği
d) Kistik fibrozis	d) Hipertiroidi
e) İnflamatuvar barsak hastalıkları	e) Atletik amenore
f) Böbrek hastalıkları	f) Cushing sendromu
g) Transplantasyon	g) Tip 1 diyabet
h) Diğer sistemik hast. (Çöliak, Karaciğer hst, v.s.)	
3) Nöromusküler hastalıklar	4) Doğuştan metabolik bozukluklar
a) Serebral palsy	a) Lizinürik protein intoleransı
b) Rett sendromu	b) Glikojen depo hastalığı
c) Musküler distrofi	c) Galaktozemi
d) Spinal musküler atrofi	d) Gaucher hastalığı

Kemik gelişimini etkileyen birkaç ana faktör tek tek veya birlikte etki ederek osteoporotik kemik kırıklarının ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Bunlar 4 ana grupta toplanabilir;

- Mobilitenin azalması
- İnflamatuvar sitokinler
- Sistemik glukokortikoidler
- Düşük vücut ağırlığı ve puberte bozuklukları

Mobilitenin azalması: Kemik gelişiminde kas gücü, mekanik yük kemik kuvvetinin idamesi için büyük önem taşır. Çocukluk döneminde kemikler hem enine hem boyuna büyür ve mekanik uyarı bu büyüme açısından gerekli olup serebral palsili çocuklarda kemikler dar ve ince olup kırılabilirlikleri artmıştır. Pek çok kas ve sinir sistemini ilgilendiren hastalıklarda da kırık sıklığının artmış olduğu bildirilmektedir. Bunların içinde en iyi çalışılan gruplar serebral palsili çocuklar ve Duchenne muskuler distrofi hastalarıdır.

İnflamatuvar sitokinler: İnterlökin (IL)1A, IL6, IL7, TNF α , TNF β , osteoblast yapımını baskılayıp, osteoklast yapımını arttırarak ikisi arasındaki ilişki üzerinden kemik döngüsünü etkilerler. Çocukluk yaş grubundaki kronik inflamatuvar hastalıklarda (romatoid artrit, SLE, Crohn hastalığı gibi) osteoporoz beklenen bir durumdur. Ayrıca bu inflamatuvar durumların glukokortikoid tedavisi gerektirdiği durumlarda osteoporozun inflamatuvar durum ile mi yoksa glukokortikoid tedavisi ile mi ilgili olduğu ayırımını yapmak zordur. İnflamatuvar sitokinler kas kitlesini de azaltır ve mekanik yükün azalmasına neden olur. Crohn hastalığı olan erişkinlerde “infliximab” TNF alfa monoklonal antikoru ile tedavi edildiklerinde kemik dansitesi ve kemik yapım belirteçlerinde artış olduğu gösterilmiştir.

Glukokortikoidler: Bu grup ilaçların kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine değişik etkileri olup direkt olarak osteoblastlar üzerine etki edip kemik formasyonunu azaltır, osteoprotogerin inhibisyonu yaparak osteoklast yapımını arttırıp kemik rezorbsiyonunu uyarır ve barsaktan kalsiyum emilimini azaltıp, böbrekten kalsiyum atılımını arttırır. İnflamasyonu önleyici etkilerinden dolayı çocukluk yaş grubundaki pek çok sistemik hastalıkta kullanılmaktadır. Trabeküler kemik üzerine etkileri daha ön planda olduğu için glukokortikoid kullananlarda vertebra kırıkları daha ön planda görülmektedir.

Puberte bozuklukları ve düşük vücut ağırlığı: Çocukluk yaş grubundaki pek çok sistemik hastalık gecikmiş puberte ve düşük vücut ağırlığına neden olur. Ayrıca kemoterapi veya başka nedenler ile gonadal hormonların düşüklüğüne neden olan durumlarda kemik mineral dansite düşüklüğü, osteoporoz veya kemik kırıkları oluşabilmektedir. Anoreksia nervoza, düşük vücut ağırlığı ve ek olarak seks steroidlerinin düşüklüğü ile artış gösteren osteoporoz ve kemik kırıklarının ortaya çıktığı durumlara tipik bir örnek teşkil eder.

Sekonder osteoporozda tedavi

Hafif travmalarda kırık ortaya çıkabilecek durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Kemik yıkımında artıştan ziyade kemik yapımında düşüklük nedeniyle ortaya çıkan durumlarda anabolik bir ajan kullanılması ideal olmakla birlikte sentetik PTH (teriparatide) kullanımı epifizlerin açık olduğu durumlarda önerilmemekte, diğer bir tedavi aracı olan büyüme hormonu ise sadece büyüme hormonu eksikliği olanlarda önerilmektedir. Bu nedenle tek tedavi seçeneği antirezorbtif tedavi ajanlarıdır. Hipogonadizm olan durumlarda seks steroidleri ile tedavi önem taşımaktadır. Ancak anoreksiya nervoza veya amenoreik atletlerde oral kontraseptif ile tedavinin KMD yi arttırıp kırıkları önlediği kesinlik kazanmamıştır. Ayrıca yüksek doz östrojen tedavisinin IGF-1 düzeylerini baskılaması nedeniyle beklenen artışın görülmediği düşünülmektedir.

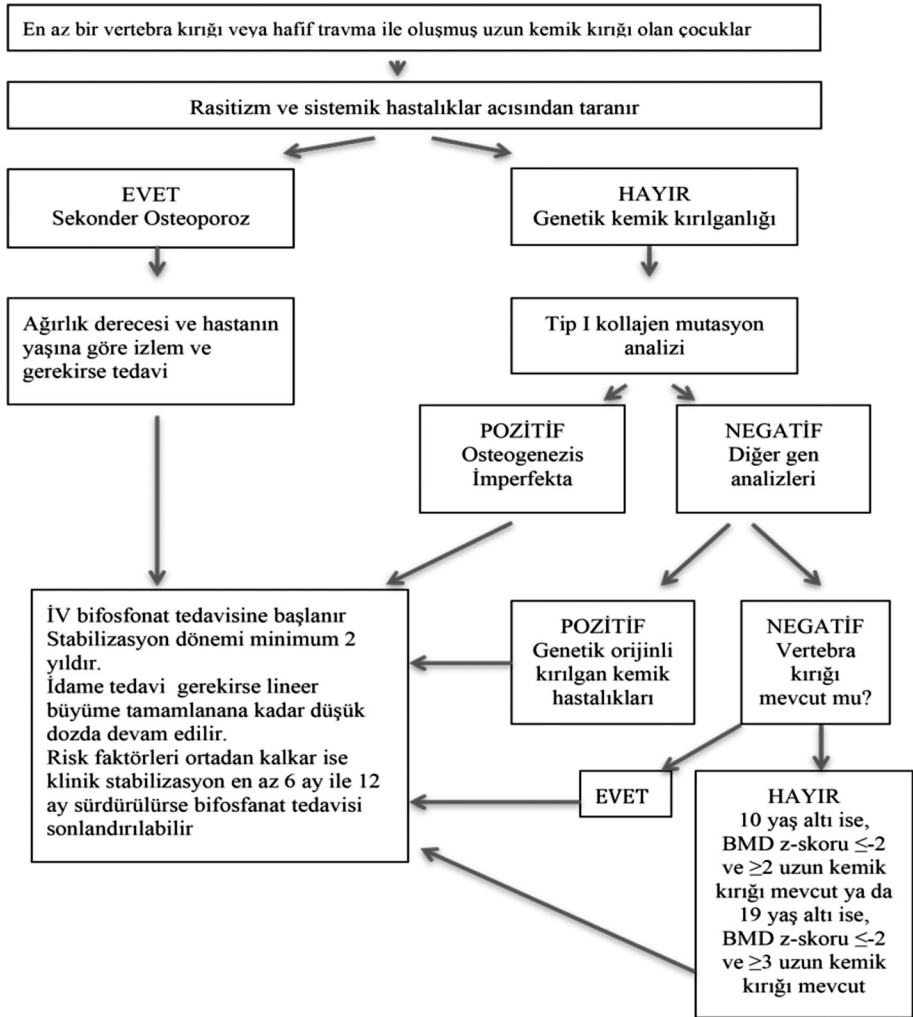
Kemik mineral dansitesi ve kırık riski

Çocuk ve adölesanlarda KMD değerlendirilmesi erişkinden farklılık gösterir. Yaşa göre değerlendirildiğinde 2SD altında olması yaşıya göre KMD düşüklüğü olarak değerlendirilir ve osteoporoz olarak tanımlanmamaktadır. Çocukluk yaş grubunda osteoporoz tanısı 2013 Uluslararası Klinik Dansitometre Cemiyeti'nin (*International Society for Clinical Densitometry*) Pediatrik durum belirleme toplantısında alınan kararlar doğrultusunda aşağıdaki kriterlerden birinin varlığı ile konulmaktadır.

1. İlgili bölgede lokal bir hastalık veya şiddetli bir travma olmaksızın ≥ 1 vertebral kırık bulunması veya,

2. Düşük kemik dansitesi (BMD Z-skorunun <-2.0 olması) ve ek olarak 10 yaşından önce 2 veya daha fazla kırık olmuş olması veya 19 yaşından önce 3 veya daha fazla kırık olmuş olmasının gerekli olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır.

DEXA ölçümlerinin değerlendirilmesinde diğer bir önemli konu da bazı durumlarda, son dönem böbrek yetmezliği veya vertebra kırıkları gibi, ölçümler kemik sağlığı ve kırık riski açısından bilgi verememektedir. Osteoporoz ayırıcı tanı ve tedavi algoritması Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Osteoporoz ayırıcı tanı ve tedavi algoritması

KAYNAKLAR

1. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86:356.
2. Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007; 92:332.
3. Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev* 2010; 86:743.
4. Byers PH. Disorders of collagen biosynthesis and structure. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed, Scriver C, Beaudet AL, Valle D, Sly W (Eds), McGraw-Hill, New York 2001. p.5241.
5. Carty H. Brittle or battered. *Arch Dis Child* 1988; 63:350.
6. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1991; 119:51.
7. Cole DE, Carpenter TO. Bone fragility, craniosynostosis, ocular proptosis, hydrocephalus, and distinctive facial features: a newly recognized type of osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1987; 110:76.
8. Cremin B, Goodman H, Spranger J, Beighton P. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiol* 1982; 8:35.
9. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:43.
10. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35:1038.
11. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD005088.
12. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2008; 139:1674.
13. Engelbert RH, Beemer FA, van der Graaf Y, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability--a follow-up study. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80:896.
14. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79:1590.
15. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339:947.
16. Greeley CS, Donaruma-Kwoh M, Vettimattam M, et al. Fractures at diagnosis in infants and children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2013; 33:32.
17. Körkkö J, Ala-Kokko L, De Paepe A, et al. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. *Am J Hum Genet* 1998; 62:98.
18. Kuurila K, Grénman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000; 159:515.
19. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20:977.

20. Lund AM, Hansen M, Kollerup G, et al. Collagen-derived markers of bone metabolism in osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998; 87:1131.
21. Mäkitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Aug;9(8):465-75.
22. McPherson E, Clemens M. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *Am J Med Genet* 1997; 70:28.
23. Monti E, Mottes M, Frascini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6:367.
24. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1235.
25. Osteogenesis imperfecta. In: Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes, Wilson GN, Cooley WC (Eds), Cambridge University Press, Cambridge, UK 2000. p.256.
26. Pedersen U. Hearing loss in patients with osteogenesis imperfecta. A clinical and audiological study of 201 patients. *Scand Audiol* 1984; 13:67.
27. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatr* 2004; 4:16.
28. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med* 2005; 37:295.
29. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363:1377.
30. Rauch F, Plotkin H, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:986.
31. Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:73.
32. Saraff V, Högl W. endocrinology and adolescence: Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol*. 2015 Dec;173(6):R185-97.
33. Semler O, Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *Am J Med Genet A* 2010; 152A:1681.
34. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34:68.
35. Smith R. Osteogenesis imperfecta. *Clin Rheum Dis* 1986; 12:655.
36. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016 Jul;27(7):2147-2179.
37. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O’Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation’s position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016 Apr;27(4):1281-386.
38. Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 1990; 46:975.
39. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003; 12:77.
40. Zeitlin L, Rauch F, Travers R, et al. The effect of cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type V. *Bone* 2006; 38:13.