



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK VE ADOLESAN HİPERKALSEMİ OLGULARININ
TANI DAğILIMLARININ, KLİNİK VE İZLEM VERİLERİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Sümeyye EVSİLE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK VE ADOLESAN HİPERKALSEMİ OLGULARININ
TANI DAĞILIMLARININ, KLİNİK VE İZLEM VERİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sümeyye EVSİLE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA

ANKARA, 2021

TEŞEKKÜR

Dr. Sami Ulus Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında çocuk hekimi olma yolunda geçirdiğim uzmanlık eğitim hayatım sırasında çalışmaktan onur duyduğum, tez hazırlama aşamasında her zaman sabır ve anlayışla yanımda olan, çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. SemraÇETİNKAYA' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarımıza, başasistanlarımıza ve uzmanlarımıza,

Erdemli bir hekim olmak yolunda örnek aldığım hocam Prof. Dr. Levent GÜNGÖR'e

Zorlu asistanlık sürecini omuz omuza çalışarak geçirdiğim başta Dr. Gülcan KAYA, Dr.Gamze MUTLUCAN KÖSEOĞLU olmak üzere tüm eşkıdemlerime, kendisinden çok şey öğrendiğim kıymetli abim, kıdemlim ve uzmanım Dr. Harun TERİN'e,

Evlatları olmaktan hep gurur duyduğum, hekim olma yolunda yürüdüğüm bu zorlu yolda sayısız fedakarlık yapan canım annem Hatice YÜCE'ye hep yoluma ışık tutan canım babam Yücel YÜCE'ye ablaları olmaktan gurur duyduğum Dr. Zehra YÜCE ve Dr. Betül YÜCE'ye

Hayatıma girdikleri günden itibaren beni kendi kızları gibi gören, sevgilerini paylaşan, ailelerine katılmaktan gurur duyduğum Mualla ve Mehmet EVSİLE'ye

Umudunu hiç yitirmeden desteğiyle her daim yanımda olan yol arkadaşım, sevgili eşim Ali EVSİLE'ye

En içten duygularımla sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kalsiyum	3
2.2. Kalsiyum Albumin İlişkisi	6
2.3. Fosfat	8
2.4.Magnezyum	8
2.5.Parathormon	9
2.6. D Vitamini	11
2.7.Kalsitonin	13
2.8.Paratiroid Hormon Benzeri Peptid	14
2.9.Hipokalsemi.....	14
2.9.1.Etiyoloji ve Ayırıcı Tanı	14
2.9.1.1.Yenidoğan Döneminde Hipokalsemi	15
2.9.1.2.Çocukluk ve Adolöskan Döneminde Hipokalsemi	16
2.9.2. Semptom ve Bulgular	21
2.9.3. Laboratuvar Değerlendirme.....	22
2.9.4. Tedavi	23

2.10. Hiperkalsemi	24
2.10.1 Etiyoloji ve Ayırıcı Tanı	25
2.10.1.1. Yenidoğan Döneminde Hiperkalsemi	25
2.10.1.2. Çocukluk ve Adolosan Dönemde Hiperkalsemi	27
2.10.2. Semptom ve bulgular	31
2.10.3. Laboratuvar Değerlendirme	32
2.10.4. Tedavi	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
4.1. TÜM POPÜLASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ	38
4.1.1. Olguların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri	38
4.1.2. Olguların Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	38
4.1.3. Olguların Başvuru Yıllarına Göre Dağılımı	38
4.1.4. Olguların Endokrinoloji Kliniğine Yönlendirilme Süresi	39
4.1.5. Olguların Tanı Dağılımı	39
4.1.6. Olguların Hiperkalsemi Şiddetine Göre Dağılımı	39
4.1.7. Olguların Başvuru Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi	40
4.2. OLGULARIN TANI GRUPLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ	42
4.2.1. Hiperparatiroidizm Olgularının Değerlendirilmesi	42
4.2.2. Hiperparatiroidizm Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	42
4.2.3. Hiperparatiroidizm Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	42
4.2.4. Hiperparatiroidizm Olgularının Başvuru Yakınmaları	42
4.2.5. Hiperparatiroidizm Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları	43
4.2.6. Hiperparatiroidizm Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri	43
4.2.7. Ek Tetkikler	44
4.2.8. Hiperparatiroidizm Olgularının Tedavi Verileri	44

4.2.9. Hiperparatiroidizm Olgularının Pataloji Bulguları	45
4.2.10. Genetik İnceleme	45
4.3.D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Değerlendirilmesi	48
4.3.1. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	48
4.3.2. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	48
4.3.3. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları	48
4.3.4. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Başvuru Yakınmaları	48
4.3.5. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri	49
4.3.6. Ek Tetkikler	50
4.3.7. D Vitamini İntoksikasyonu Olgularının Tedavi Verileri.....	50
4.4.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Değerlendirilmesi	52
4.4.1.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	52
4.4.2.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri.....	52
4.4.3. Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları	52
4.4.4.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları	52
4.4.5. Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri	52
4.4.6. Ek Tetkikler	53
4.4.7.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Tedavi Verileri	53
4.5. Subkutan Yağ Nekrozu Tanılı Olguların Değerlendirilmesi.....	54
4.5.1. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	54

4.5.2. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	54
4.5.3. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Başvuru Yakınmaları	54
4.5.4. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları	55
4.5.5. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri	55
4.5.6. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Tedavi Verileri	56
4.5.7. Genetik İnceleme	56
4.5.8. Ek Tetkik.....	56
4.6. CaSR Mutasyonuna Sekonder Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Değerlendirilmesi.....	57
4.6.1.Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	57
4.6.2.Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	57
4.6.3. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları	57
4.6.4. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları	58
4.6.5. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri	58
4.6.6. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Tedavi Verileri.....	59
4.6.7. Ek Tetkikler	59
4.6.8. Genetik İncelemeler.....	59
4.7. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Değerlendirilmesi	60
4.7.1. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı..	60
4.7.2. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	60
4.7.3. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları	61

4.7.4. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları	61
4.7.5. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri	61
4.7.6. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Tedavi Verileri.....	61
4.7.7. Ek Tetkikler	62
4.7.8. Genetik İncelemeler	62
4.8. Williams Sendromuna Sekonder Hiperkalsemi	62
4.9. Psödo-Bartter Sendromuna Sekonder Hiperkalsemi	63
4.10. Distal Renal Tübüler Asidoza Sekonder Hiperkalsemi	63
4.11. Hipofosfatazyaya Sekonder Hiperkalsemi	64
4.12. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Değerlendirilmesi	64
4.12.1. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı.....	64
4.12.2. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri	65
4.12.3. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları	65
4.12.4. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları	65
4.12.5. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri	66
4.12.6. Ek Tetkikler	67
4.12.7. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Tedavi ve İzlem Verileri.....	67
4.12.8. Genetik İncelemeler	68
5.TARTIŞMA	70
6.SONUÇLAR	92
7.KAYNAKLAR	98
8.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	108
9.EKLER	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
AHO	Albright'ın Herediter Osteodistrofisi
ASD	Atrial Septal Defekt
Ca	Kalsiyum
CaSR	‘Calcium Sensing Receptor’
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
EKG	Elektrokardiyogram
FHH	Familyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi
FGF23	Fibroblast Büyüme Faktörü 23
GNAS1	Gs alfa subunitini kodlayan gen
ICD	‘ International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems’
IU	İnternasyonel Ünite
İİH	İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi
Kg	Kilogram
MEN-1	Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1
Mg	Magnezyum
MMR	Motor-Mental Retardasyon
NSHPT	Yenidoğanın Ağır Primer Hiperparatiroidisi

P	Fosfor
PFO	Patent Foramen Ovale
PHP	Psödohipoparatiroidizm
PPHP	Psödopsödohipoparatiroidizm
PTH	Parathormon
PTHRP	Parathormon ilişkili protein
Sd	Standart deviasyon
SPSS	'Statistical Package for the Social Sciences'
TNSALP	'Tissue non-specific alkaline phosphate'
VDBP	'Vitamin D Binding Protein'
VDR	Vitamin D Reseptörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VSD	Ventriküler Septal Defekt
25OHD	25 hidroksivitamin D
1,25(OH)₂D	1,25 dihidroksivitamin D

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çocuk ve Ergenlerde Yaşa Göre Kalsiyum Gereksinimi	4
Tablo 2.Yaşa göre hipokalsemi serum düzeyleri	14
Tablo 3. Psödohipoparatiroidizm ayırıcı tanısı	20
Tablo 4.Hiperkalsemi şiddetinin yaş gruplarına göre dağılımı.....	40
Tablo 5.Olguların başvuru laboratuvar verileri.....	41
Tablo 6.Hiperparatiroidizm ile takip edilen olguların laboratuvar verileri.....	43
Tablo 7.Hiperparatiroidizm olgularının başvuru ve klinik özellikleri	46
Tablo 8.Hiperparatiroidizm olgularının klinik izlem ve tedavi verileri	47
Tablo 9.D vitamin intoksikasyonu olan olguların başvuru laboratuvar verileri	49
Tablo 10.D vitamin intoksikasyon olgularının klinik izlem ve tedavi verileri	51
Tablo 11.Dehidratasyona sekonder gelişen hiperkalsemi olgularının laboratuvar verileri	53
Tablo 12.Subkutan yağ nekrozu olgularının başvuru laboratuvar verileri.....	55
Tablo 13.Subkutan yağ nekrozu olgularının başvuru verileri.....	56
Tablo 14.Subkutan yağ nekrozu olgularının görüntüleme, genetik inceleme ve tedavi verileri	57
Tablo 15.Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının başvuru laboratuvar verileri	58
Tablo 16.Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının başvuru verileri.....	59
Tablo 17.Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının tedavi ve genetik değerlendirmesi	60
Tablo 18.İdiyopatik infantil hiperkalsemi olgularının laboratuvar değerlendirmesi .	61
Tablo 19.İdiyopatik infantil hiperkalsemi olgularının tedavi ve genetik değerlendirmesi	62
Tablo 20.Diğer hiperkalsemi olgularının laboratuvar verileri	66
Tablo 21. Pediatrik yaş grubunda yayınlanmış primer hiperparatiroidi olguları	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kalsiyumun bağırsak ve böbrek epitelinden taşınması.....	5
Şekil 2. Parathormonun kalsiyum metabolizması üzerine etkisi	10
Şekil 3.Serum İyonize Kalsiyum ve Parathormon Arasındaki İlişki	11
Şekil 4.D Vitamini metabolizması	11
Şekil 5.Hipokalsemi tanı algoritması	23
Şekil 6.Hiperkalsemi Tanı Algoritması	33
Şekil 7.Olguların cinsiyet dağılımı	38
Şekil 8.Hiperkalsemi olgularının başvuru yıllarına göre dağılım grafiği	39
Şekil 9.Olguların hiperkalsemi şiddetine göre dağılım grafiği	40
Şekil 10. Tüm olguların albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum korelasyon grafiği.....	41
Şekil 11.Hiperparatiroidizm olgularında düzeltilmiş kalsiyum iyonize kalsiyum korelasyon grafiği.....	44
Şekil 12. D vitamini intoksikasyon olgularında serum kalsiyum - 25OHD vitamin korelasyon grafiği.....	50
Şekil 13.Diğer hiperkalsemi olgularında serum düzeltilmiş kalsiyum iyonize kalsiyum korelasyon grafiği.....	67
Şekil 14.Diğer hiperkalsemi olgularında uygulanan ayırıcı tanı algoritması.....	69

ÖZET

Giriş: Kalsiyum vücudun yapısal bütünlüğü ve hücresel fonksiyonlar için kritik öneme sahip bir mineraldir. Hiperkalsemi çocuk yaş grupta sık rastlanmayan ancak hayati önem arzeden bir elektrolit bozukluğudur. Hiperkalsemi nedenleri çok çeşitlilik göstermektedir. Şiddetli ve uzun süreli hiperkalsemi maruziyeti multisistemik etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Bu çalışmada hiperkalsemi nedeni ile izlenen olguların başvuru klinikleri, tanı dağılımları, laboratuvar verileri, tanı ve izlemedeki tedavi yaklaşımları ve sonuçları, serum kalsiyum albumin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, serum kalsiyum düzeyinin albumine göre yorumlanması, pediatri hekimlerince hiperkalsemi farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2010 ile 01.01.2019 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrin Kliniği'ne başvuran ve hiperkalsemi tanısı ile yatış yapılarak etiyolojik değerlendirilmesi yapılan 0-23 yaş aralığında olan olgular alındı. Olguların verilerine hastalıkların uluslararası istatistiksel sınıflama kodlarına ['ICD' kodu='International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems' kodu] göre tarama yapılarak ulaşıldı. ICD 10 sistemine 'E83.05 kalsiyum metabolizma bozuklukları' tanı kodu ile kayıt edilen ve hiperkalsemi nedeni ile servis yatışı yapılan hastaların hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak dosya verileri tarandı. Olguların elektronik dosya verilerinden; başvuru yaşları, başvuru yakınmaları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, başvurudaki fizik inceleme ve antropometrik verileri, başvuru laboratuvar verileri, tanıları, varsa genetik inceleme sonuçları, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, pediatri kliniğine başvuruları ile endokrinoloji kliniğine danışimleri arasında geçen süre, pediatri kliniğine başvuruları ile endokrinoloji kliniğine danışimleri arasında gecikme varsa nedeni kayıt edilmiştir.

Bulgular: Hiperkalsemi nedeni ile 10 yıllık süreçte endokrinoloji kliniğinde yatırılarak tedavi edilen 95 olgu mevcut idi. Ortalama başvuru yaşlarının $2,1 \pm 4,2$ yıl olduğu, başvuru anında olguların %71'inin infant olduğu, %55'inin kız cinsiyette olduğu, olguların %14'ünün prematur doğum öyküsüne sahip olduğu, %16'sının düşük doğum ağırlığı olduğu, olguların %70 kadarının 10 yıllık periyodun son üç

yıllık döneminde yatırılarak izlendiği, olguların tanı dağılımları arasında en sık; %12,6 hiperparatiroidizm, %9,5 D vitamin intoksikasyonu, %6,3 dehidratasyona sekonder geçici hiperkalsemi görüldüğü ve daha nadir olarak; subkutan yağ nekrozu, CaSR mutasyonuna sekonder familial hipokalsiürik hiperkalsemi, Cyp24A1 ve SLC34A1 mutasyonuna sekonder idiyopatik infantil hiperkalsemi, Williams Sendromuna sekonder hiperkalsemi, Psödo-Bartter Sendromuna sekonder hiperkalsemi, distal renal tübüler asidoza sekonder hiperkalsemi, hipofosfatazyaya sekonder hiperkalsemi olduğu, olguların %63'nün hafif hiperkalsemiye sahip olduğu, hafif hiperkalsemi ile başvuran olguların %75'inin yenidoğan döneminde olduğu saptandı.

Tüm hiperkalsemi olgularının serum albumine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ile iyonize kalsiyum arasında korelasyon saptandı.($p<0,05$)

Sonuç: Hiperkalsemi morbidite ile ilişkili olabilecek ve etiyolojisinde çok farklı hastalıkların olduğunun akılda tutulması gereken bir elektrolit bozukluğudur. Hiperkalsemi olgularının spesifik başvuru bulguları olmaması tanının gecikmesine ve gözden kaçmasına sebep olabilir. Hiperkalsemi tanısı değerlendirilir iken serum kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum beraber değerlendirilmelidir. İyonize kalsiyum bakılamadığı durumlarda yerine albumine göre düzeltilmiş kalsiyum kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: hiperkalsemi, albumin, etiyoloji

ABSTRACT

Introduction: Calcium is a mineral that is critical for the structural integrity and cellular functions of the body. Hypercalcemia is an uncommon but vital electrolyte disorder in the pediatric age group. The causes of hypercalcemia vary widely. Severe and prolonged exposure to hypercalcemia can produce multisystemic effects. The aim of this study was to evaluate the admission clinics, diagnosis distribution, laboratory data, treatment approaches and results in diagnosis and follow-up, evaluation of the relationship between serum calcium albumin, interpretation of serum calcium levels according to albumin, and increase awareness of hypercalcemia by pediatricians.

Materials and Methods: The cases who applied to Dr. Sami Ulus Obstetrics, Child Health and Diseases Training and Research Hospital Endocrine Clinic between 01.01.2010 and 01.01.2019, and who were hospitalized with the diagnosis of hypercalcemia and whose etiological evaluation were performed, were included in the study. The data of the cases were obtained by scanning according to the international statistical classification codes of the diseases ('ICD' code = 'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems' code). The file data of the patients who were registered to the ICD 10 system with the diagnosis code "E83.05 calcium metabolism disorders" and admitted to the service due to hypercalcemia were scanned retrospectively from the hospital registry system. From the electronic file data of the cases; application ages, complaints at presentation, background and family history characteristics (birth weight, birth week, family history, presence of additional disease, drug and vitamin D usage), physical examination and anthropometric data at application, application laboratory data (calcium, phosphorus, albumin, blood gas, 25 OH vitamin D, (1,25)₂OH vitamin D, PTH, spot urine calcium and creatine level, renal ultrasonography, parents calcium, PTH and 25OH vitamin D levels, if any), diagnosis, genetic examination results, if any Treatments, treatment responses, the time elapsed between their application to the pediatric clinic and their consultancy to the endocrinology clinic, if there was a delay between their application to the pediatric clinic and the endocrinology clinic, the reason was recorded.

Results: There were 95 patients hospitalized in the endocrinology clinic for a 10-year period due to hypercalcemia. The average age of admission was 2.1 ± 4.2 years, 71% of the cases were infants at the time of admission, 55% of the cases were female, 14% of the cases had a premature birth history, and 16% of them had low birth weight. Among the diagnosis distributions of the cases, 70% of the cases were hospitalized in the last three years of the 10-year period. 12.6% hyperparathyroidism, 9.5% vitamin D intoxication, 6.3% temporary hypercalcemia secondary to dehydration and more rarely; subcutaneous fat necrosis, familial hypocalciuric hypercalcemia secondary to CaSR mutation, idiopathic infantile hypercalcemia secondary to Cyp24A1 and SLC34A1 mutation, hypercalcemia secondary to Williams Syndrome, hypercalcemia secondary to Pseudo-Bartter Syndrome, hypercalcemia secondary to distal renal tubercemia, 63% It was found that he had hypercalcemia and 75% of the cases presenting with mild hypercalcemia were in the neonatal period.

A correlation was found between the serum albumin corrected calcium level of all hypercalcemia cases and ionized calcium. ($P < 0.05$)

Conclusion: Hypercalcemia is an electrolyte disorder that may be associated with morbidity and should be kept in mind that there are many different diseases in its etiology. The absence of specific admission findings in hypercalcemia cases may cause the diagnosis to be delayed and overlooked. While evaluating the diagnosis of hypercalcemia, serum calcium, corrected calcium and ionized calcium should be evaluated together. In cases where ionized calcium cannot be checked, calcium corrected for albumin can be used instead.

Key words: hypercalcemia, albumin, etiology

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalsiyum hayati öneme sahip temel serum elektrolitlerinden olmakla beraber hiperkalsemi sıklıkla rutin poliklinik başvurularında fark edilen sık rastlanmayan bir elektrolit bozukluğudur. Başvuru sebepleri yaş gruplarına ve hiperkalsemi şiddetine göre farklılık göstermekte ve olgularda spesifik muayene bulgusu tespit edilemeyebilmektedir. Bu başvurular sırasında hafif düzeyde kalsiyum yükseklikleri gözden kaçabilmekte ya da serum kalsiyum düzeyi, albumin ve iyonize kalsiyum birlikte ele alınmadığı takdirde normal olarak değerlendirilebilmektedir. Hiperkalsemi sebepleri çok geniş yelpazede ele alınmakla beraber bilinçsiz D vitamin alımı hem sık görülebilen hem de ciddi hiperkalsemi ile sonuçlanabilecek durumlardandır ve özellikle sorgulanmadığı taktirde aileler tarafından beyan edilmemektedir, bu durum her poliklinik viziti sırasında ilaç kullanımının yanı sıra D vitamin kullanımı ve dozunun sorgulanmasını gerekli kılmaktadır. Hiperkalsemi dehidratasyona sekonder ortaya çıkarak hidrasyona yanıt verebilmekle beraber tedaviye dirençli durumlarda altta yatan familial hipokalsiürik hiperkalsemi, Williams Sendromu ya da idiyopatik infantil hiperkalsemi gibi genetik zemini olan hastalıkların da işaretçisi olabilmektedir. Hiperkalsemi olgularının ayırıcı tanısı yapılır iken aile bireylerinin kalsiyum düzeylerine bakılması ve aile öyküsünün detaylandırılması tanıya yardımcı olmaktadır. Bu nedenle genel pediatri kliniklerine başvurularda vakaların temel değerlendirmesinin yapılması psödohiperkalsemi durumlarının ayırt edilmesi gereklidir. Ciddi hiperkalsemi olgularının akut yönetimi disritmi, nörolojik etkilenim riski taşır iken, uzun dönem hiperkalsemi maruziyetinde nefrokalsinoz ve nefrolitiazis durumlarının oluşması ise morbidite ile ilişkilidir.

Çocuk Endokrinoloji Kliniğimiz yılda yaklaşık 25.000 endokrin hastasının değerlendirildiği, Türkiye'nin tüm bölgelerinden hasta başvurusunun olduğu, yaklaşık 25 yıllık bir endokrin kliniğidir. Bu çalışma ile son 10 yılda Çocuk Endokrinoloji Kliniği'nde hiperkalsemi tanısı ile yatış yapılarak takip ve tedavisi düzenlenen olguların başvuru klinikleri, tanı zamanları, tanı dağılımları, laboratuvar verileri, tanı ve izlemdeki tedavi yaklaşımları ve sonuçları, izlem özellikleri, serum kalsiyum albumin arasındaki ilişkinin farklı tanı gruplarında değerlendirilmesi, serum kalsiyum düzeyinin albumine göre yorumlanması, rastlantısal hiperkalsemi görülme sıklığı, olguların pediatri kliniklerinde değerlendirilmesi ile endokrinoloji

kliniğine yönlendirilmesi arasında geçen sürenin belirlenmesi, pediatri hekimlerince hiperkalsemi farkındalığının artırılması ve klinik bilgilerden bundan sonraki hasta izlemleri için çıkarılacak tecrübelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalsiyum

Kalsiyum, fosfor ve magnezyum, hücre fonksiyonları ve vücudun yapısalbütünlüğü için gerekli minerallerdir. İnsan vücudunda bulunan kalsiyumun %99'u kemik doku ile ilişkili olarak bulunur. Kalsiyum ve fosfat kemik ağırlığının yaklaşık %60-70'ini oluşturacak şekilde hidroksiapatit kristallerinde depolanır. Hidroksiapatit kemiğin ağırlık taşıma gücünü sağlar ve ihtiyaç halinde acil kalsiyum deposu olarak kullanılır. Kemik dışı kalsiyum total vücut kalsiyumunun %1 kadarını oluşturur. Bu kalsiyum depoları arasında ihtiyaca göre kalsiyum geçişi sağlanmaktadır (1).

Kalsiyum vücutta miyokard, iskelet kası ve düz kas kasılıp gevşemesi, koagülasyon, sinaptik nöronal iletim, nörotransmitter salınımı,hormon sekresyonu, mitotik ayrışma, silyer hareket, kemik metabolizması gibi pek çok süreçte rol oynamaktadır (2). Kalsiyum bunların yanı sıra pek çok enzimin çalışabilmesi ve normal selüler fonksiyonların sürdürülebilmesi için görev alan intraselüler mesajcı görevini yerine getirmektedir (3). Kalsiyum vücutta en yüksek miktarda bulunan elektrolitler arasında yer almaktadır. Primer olarak ekstraselüler sıvıda bulunan ve dar aralıkta sabit tutulmaya çalışılan iki değerli bir katyondur.

Özellikle iskelet sisteminin gelişim dönemini oluşturan çocukluk döneminde uygun miktarda kalsiyum alınması önem arz etmektedir. Düşük kalsiyumun alınması sonucu çocukluk döneminde kırık ihtimalinin arttığı, ilerleyen dönemde gelişen osteopeni gelişmesi ile ilişkili olduğu ve nihai kemik kitlesinin bu dönemde alınan kalsiyum miktarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İnfant dönemde, çocukluk ve adolesan döneminde alınması gereken günlük kalsiyum miktarı Tablo-1 de sunulmuştur (4).

Tablo 1.Çocuk ve Ergenlerde Yaşa Göre Kalsiyum Gereksinimi

Çocuk ve Adolesanlarda Önerilen Günlük Kalsiyum (mg / gün)		
İnfant	0 - 6 ay	400
İnfant	6- 12 ay	600
Çocukluk	1 - 5 yaş	800
Çocukluk	6 - 10 yaş	800 - 1200
Adolesan/ Erişkin	11 - 24 yaş	1200 - 1500

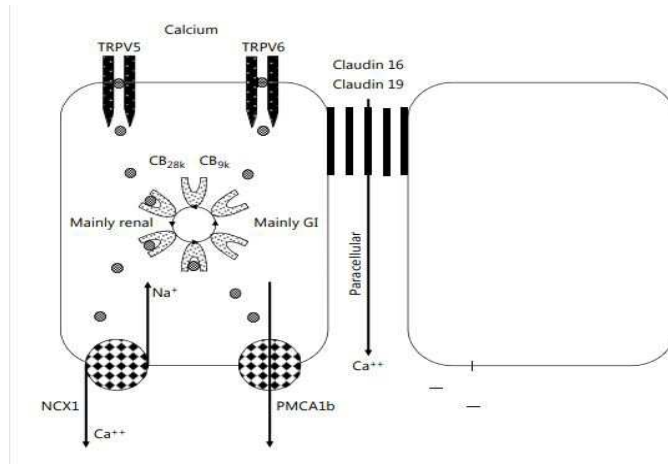
****Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Uzlaşı Toplantısı Kararı, 1994**

Plazmada normal kalsiyum ve fosfat dengesinin sağlanmasında etkili hormonlardan ikisi; kalsitropik hormon olarak da adlandırılan Parathormon (PTH) ile reseptörü (PTHR) ve D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D [$1,25(\text{OH})_2$] ile reseptörü (VDR) dir. Fetal dönemde etkili olan kalsitonin ve paratiroid ilişkili peptit (PTHrP) de kalsiyum dengesinde rol oynar. Başlıca fosfat dengesinde etkili olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve FGF/klotho reseptörü de kontrol edici mekanizmalar arasındadır. Kalsiyum ve fosfat dengesinin sürdürülmesinde; besinlerle alınan miktarları, renal, gastrointestinal sistem ve karaciğer fonksiyonları, asit-baz dengesi önemli yere sahiptir.

Erişkinlerde, normal koşullar altında diyetle alınan kalsiyumun büyük çoğunluğu gastrointestinal sistem ve renal sistem ile atılır. Ancak çocuklarda pozitif bir kalsiyum dengesi bulunmaktadır. Dış ortamdan diyetle alınan kalsiyum miktarı, atılan kalsiyum miktarından daha fazladır. Çünkü kemik gelişimi aktif olarak devam etmektedir. Besinlerle alınan kalsiyumun yaklaşık %30-%40'ı ince bağırsağın ilk bölümünde aktif ve pasif yolla emilmektedir. Alınan kalsiyum miktarı düşük olduğunda ya da ihtiyacın arttığı durumlarda kalsiyum ileum ve kalın bağırsaktan da emilir. Bağırsaklardan kalsiyum emilimini etkileyen faktörler arasında; D vitamini düzeyi, kalsiyum kaynağı olan besinin cinsi, kalsiyum ile beraber alınan tuzlar yada emilimi engelleyen maddelerin olması sayılabilir (5).

Kalsiyum taşınmasında renal ve gastrointestinal sistem yüzeyindeki transmembran proteinler etkilidir ve her iki sistemde benzer özellik gösterirler. Enterositlerden kalsiyum taşınması D vitamini etkisi ile gerçekleşir, bağırsak yüzeyi boyunca 1,25(OH)₂D vitamininin doğrudan etkisi ile gerçekleşir iken, kalın bağırsak yüzeyinde hem 1,25(OH)₂D vitamin hem de kalsiyum yoğunluk farkına bağlı olarak geçiş sağlanır. Bağırsak lümeninde var olan kalsiyum, enterosit yüzeyinde bulunan TrpV5 ve TrpV6 adı verilen epitelyal kalsiyum kanalları ile taşınır. Hücre içine giren kalsiyum, kalbindin denilen iki kalsiyum bağlayıcı proteine (CaBP-D9k, CaBP-D28k) bağlanarak taşınmaktadır. Hücre içi taşıyıcılar ile bazolateral membrana ulaştırılan kalsiyum, dolaşıma Na-Ca(NCX1) değiştirici sistem ya da Ca-ATPaz (PMCA1b) sistemi üzerinden taşınır. 1,25(OH)₂D vitamini ise kalsiyum taşınmasındaki tüm bu basamakları uyarak kalsiyum taşınımını artırıcı etki gösterir (6). (Şekil 1)

Böbreklerden filtre edilen kalsiyumun yaklaşık %98'i proksimal tübülde geri emilir. Bunun yaklaşık %70'i ise proksimal tübülde hormon bağımsız mekanizmalar ile pasif olarak gerçekleşir iken, kalsiyumun ancak %8'i PTH ve vitamin D etkisi ile taşınmaktadır. Böbreklerdeki kalsiyum taşınması bağırsak yüzeyindeki taşınmaya benzerlik gösterse de TRPV5 ve CaBP-D28k'nın daha baskın kullanıldığı bazolateral yüzde de Na-Ca taşıyıcısı kullanıldığı düşünülmektedir. TRPV5'in renal kalsiyum geri emiliminde hız sınırlayıcı basamak olduğu düşünülmektedir (7).



Şekil 1. Kalsiyumun bağırsak ve böbrek epiteline taşınması

Böbreklerden kalsiyum Emilimini artıran ve azaltan faktörler bulunmaktadır. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler, diyet ile kalsiyum alımının artması, hücre dışı sıvı miktarının artması, loop diüretiklerinin kullanılması ve metabolik asidoz kalsiyum Emilimini azaltırken, PTH ve PTHrP ekspirasyonundaki artış kalsiyum Emilimini artırmaktadır.

İyonize kalsiyum ile uyarılan kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) paratiroid bezin yanı sıra renal parankimde henle kulbunun çıkan kalın kolundaki hücrelerin bazolateral yüzeyinde de bulunur. İyonize kalsiyumun artışı ile aktifleşen reseptör hücre içi G protein aracılığı ile Na/K/2Cl taşıyıcısının etkinliğini azaltır ve lümenin pozitif voltajını düşürerek kalsiyum geri Emilimini azaltır. Eğer peritübüler kalsiyum ve magnezyum miktarı fazla olursa, iyonize kalsiyum CaSR'ye bağlanarak henle kulbunun kalın kolunda ve distaltübülde kalsiyum geri Emilimini azaltır ve dolayısıyla geri Emilim azalarak idrar ile atılan kalsiyum miktarı artar. CaSR kodlayan gendeki fonksiyon kaybettiren mutasyonlar ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi, işlev kazandıran mutasyonlar ise ailevi hiperkalsiürik hipokalsemi tablosuna yol açar (8).

2.2. Kalsiyum Albumin İlişkisi

Albumin; iyonları, yağ asitlerini, aminoasitleri, hormonları ve çeşitli ilaçları bağlayarak serumda taşınmasını sağlayan bir proteindir. Karaciğerde sentezlenir ve total proteinin yaklaşık %45-55'ini meydana getirir. Dehidratasyon durumlarında serum albumin düzeyi göreceli olarak yüksek ölçülürken, malnütrisyon, karaciğer sentez bozuklukları,sepsis ve protein kaybının yaşandığı nefrotik sendrom gibi durumlarda serum albumin düzeyi düşer.

Ekstraselüler kalsiyum miktarının yaklaşık %50'si serbest, %40'ı proteinlere bağlı, %10'u ise sitrat, fosfat ile kompleks tuzlar şeklinde bulunur. Proteine bağlı miktarının %80'i albumine geri kalanı ise globulinlere bağlıdır. Başlıca albumin olmak üzere diğer serum proteinleri kalsiyum tamponu gibi görev görerek serum kalsiyum stabilitesinin korunmasını sağlar (9).

Plazma pH'ı 7,4 iken, her bir gram albumin 0,8 mg/dlkalsiyum bağlayabilmektedir. Bir albumin molekülü üzerinde yaklaşık 30 adet kalsiyum bağlama noktası bulunur ve bu bağlanma miktarı plazma Ph'ı ile doğrudan

ilişkili olarak değişiklik gösterir. Hipoalbuminemi durumunda serum toplam kalsiyum düzeyi düşük bulunurken; iyonize kalsiyum düzeyi normal olabilir. Hipoalbuminemde serum kalsiyum düzeyi şu formül ile düzeltilir:

$$\text{Kalsiyum (mg/dl)} = \text{Ölçülen Kalsiyum} + 0,8 \times [4 - \text{albumin (g/dl)}]$$

Alkaloz kalsiyumun albumine bağlanmasını artırır, total serum kalsiyum düzeyinde değişiklik olmamakla beraber iyonize kalsiyum düzeyinde azalma olur. Kan pH'sındaki 0,1 ünitelik artış, iyonize kalsiyumu 0,03 mmol/l azaltırken; kan pH'sındaki 0,1 ünite azalma, iyonize kalsiyumu 0,03 mmol/l artışa neden olur (2).

İyonize kalsiyum, total kalsiyumun fizyolojik olarak aktif olan formudur. Serum albumin düzeyinin etkilenebileceği kritik hastalarda ve özellikle yenidoğan dönemindeki hastalarda iyonize kalsiyum doğrudan ölçümü daha doğru sonuçlar verebilir. İyonize kalsiyum ölçümü yapılırken pH değişimden etkilendiği için, test öncesi hava ile teması ya da saklama tüpü içerisindeki antikoagülanın tipi ölçümü etkileyen faktörlerdendir. Ölçülen pH'ya göre iyonize kalsiyumda düzeltme yapılabilir. Bunun için aşağıdaki formül kullanılabilir ancak bu yöntem serum pH 7,2-7,6 arasında olduğunda geçerlidir (10).

$$\text{Düzeltilmiş iyonize Ca (pH 7,4): İyonize Ca} \times [1 - 0,53 \times (7,40 - \text{ölçülen pH})]$$

Ancak hipoalbuminemi ve hipoproteinemisi olan hastalarda iyonize kalsiyum ölçümü yapılamıyorsa, total kalsiyum düzeylerinin albumin ve total protein konsantrasyonuna göre düzeltilerek iyonize kalsiyum değeri hesaplanabilmektedir. Hesaplama yöntemlerinden biri olan Zeisler Metodu ile aşağıdaki formül kullanılarak iyonize kalsiyum düzeyi hesaplanabilmektedir (11).

$$\text{İCa} = [6.25 \times \text{Total Kalsiyum}] - [\text{Total protein} \times 3/8] / (\text{Total protein} + 6.5)$$

Benzer hesaplama yöntemi kullanılarak 50 yenidoğan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada direkt ölçülen iyonize kalsiyum ile ölçülen total kalsiyum üzerinden yapılan düzeltme sonucu ile elde edilen iyonize kalsiyum değerinin birbiri yerine kullanılabileceği gösterilmiştir (12).

2.3. Fosfat

Fosfat kemik minerilazasyonu, hücre içi sinyal iletimi ve enerji elde edilmesinde önemli role sahiptir. Vücut fosfatının %80 kadarı hidroksiapatit kristali olarak kemikte depo formunda geri kalan kısmı ise hücre içinde ve serumda bulunur.

Serum fosfat düzeyi bebeklik döneminde erişkin döneme göre daha yüksek seviyededir. Serum fosfat düzeyini; besinler ile alım, bağırsak ve böbrekten geri emilim belirler. Tüm hücrelerde ve alınan besinlerin çoğunda fosfor bulunduğundan besinlerle alım azlığı genellikle görülmez. Bağırsaklardan emilimi daha çok duodenum ve jejunum fırçamsı kenarından olmaktadır (13). Böbreklerden filtrasyona uğrayan fosforun büyük çoğunluğu proksimal tübülde geri kalanı ise distal kıvrımlı tübülde geri emilir. Proksimal tübül üzerinde bulunan sodyum ile eş zamanlı fosfor taşınmasını sağlayan NaPi-IIa taşıyıcı ile %70-80 oranında fosfor geri emilimi gerçekleşir. Fosfor geri emilimi temel olarak transselüler yol ile gerçekleşir. Renal tübülde fosfat geri emilimi; hipofosfatemi, hiperkalsemi, hücre dışı sıvı kaybı ve metabolik alkaloz gibi durumlardan etkilenir. Proksimal tübül üzerinde fosfor geri emiliminde etki gösteren iki ana hormon PTH ve FGF23'tür.

Her ikisi de proksimal tübülde fosfor reabsorpsiyonunu azaltarak idrar ile atılımını artırır. FGF23 aynı zamanda 1 α hidroksilaz aktivitesini baskılayarak 1,25(OH)₂ D vitamini oluşumunu azaltır. Aktif D vitamini ise bunların aksine renal ve intestinal fosfor emilimini arttırarak net etki olarak serum fosfor düzeyinde artışa sebep olur (14).

2.4. Magnezyum

Magnezyum vücutta fazla miktarda bulunun katyonlardan biridir. Total vücut magnezyumunun yaklaşık %60'ı kemiklerde geriye kalan %40'ı diğer dokularda bulunur. Hücre içinde mitokondriyal fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alması nedeni ile beyin ve kalp dokusunda daha yoğun olarak bulunur. Magnezyum özellikle fosfat transferi yapan enzimlerin kofaktörü olarak da görev almaktadır (15).

Hücre membranında elektriksel gradyentin sağlanmasında etkili olması nedeniyle; sinir iletimi, kardiyak kontraktilite ve periferik vasküler tonusun devamlılığının sağlanmasında önemli rol alır. Magnezyum ayrıca paratiroid şef hücrelerinde üretilmiş olarak bulunan PTH'nın salınımı ve etki gösterebilmesi için gereklidir, bu nedenle magnezyum eksikliğinde hipokalsemi ortaya çıkar.

Vücut total magnezyum düzeyi besinler ile alımla doğrudan ilişkilidir ve kalsiyumdan farklı olarak D vitamininden bağımsız olarak emilimi gerçekleşir.

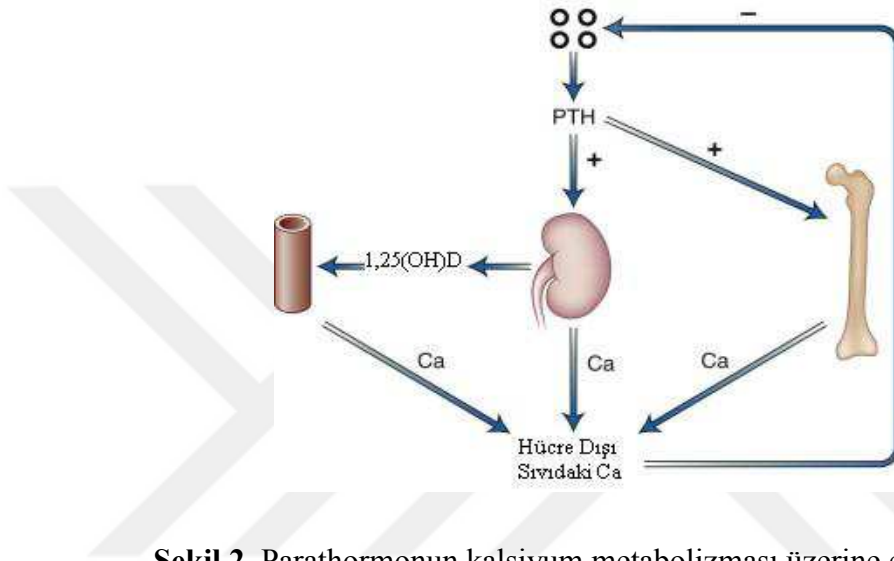
Magnezyum, enterosit yüzeyinde bulunan bağlayıcı protein olan TRPM6 ile bağlanarak emilir ve aynı protein, böbrek distal tübül epitelinde magnezyum taşınmasında da etkilidir. Magnezyumun bağısaktan emilimi temel olarak pasif yol ile sağlanırken az bir kısmı transselüler yol ile gerçekleşir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve kronik laksatif kullanımı olan hastaların magnezyum emilimi etkilenir ve uzun dönemde hipomagnezemi ile sonuçlanabilir.

Serum megnezyumunun %70 i glomerulden filtre olur ve filtre olan kısmının büyük kısmı kortikal henle kulbunun çıkan kalın kolundan emilir. Magenzyumun böbrek tübül epitelinden taşınması bağlantı proteini Parasellin 1 tarafından gerçekleştirilir. Parasellin 1 genindeki mutasyonlar sonucu; hipomagnezemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis ile giden tablo ortaya çıkar (16).

2.5.Parathormon

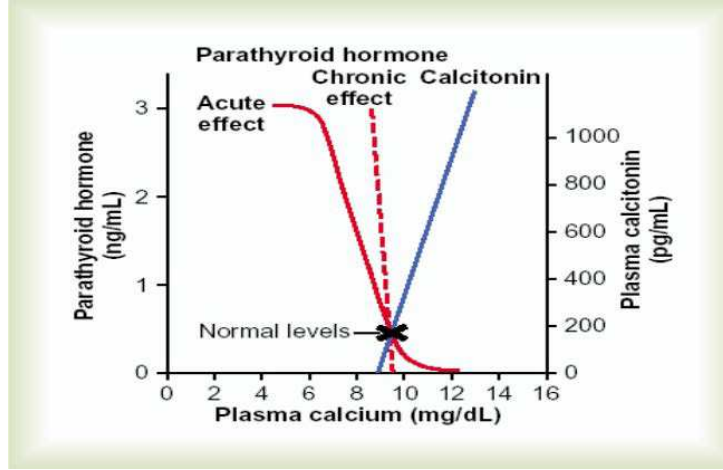
Paratiroid bezi dört ayrı parçadan meydana gelmektedir. Bu bezler, üçüncü ve dördüncü faringeal yarıklardan gelişerek, tiroid bezinin üst ve alt kutuplarına yerleşirler. Parathormon, paratiroid bezinden salgılanan temel hormondur ve öncelikle preproparathormon şeklinde salınır. Preproparathormon, 115 aminoasitten oluşur. Preparathormon, posttranslasyonel olaylar sırasında 84 aminoasitlik olgun PTH'ya dönüşür ve oluşan PTH salgı granüllerinde depolanarak gerekli uyarı gelene kadar saklanır. İyonize kalsiyum PTH salınımında en önemli uyarıcı etken olmakla beraber, D vitamini, fosfor ve magnezyumda PTH salınımında etkili faktörlerdir. Serum PTH'nın yarı ömrü yaklaşık üç dakikadır ve salındıktan sonra karaciğer hücrelerinde yıkılır.

Parathormon G proteine bağı olarak bulunan PTH1R reseptörüne bağlanarak işlev gösterir. Bu reseptörün uyarılması, siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini aktive eder ve bazı hücrelerde fosfolipaz c'yi aktifleyerek hücre içi kalsiyumun dışarıya salınmasını sağlar (17,18). Bu reseptör osteoblastlarda ve böbrek tübül hücrelerinde tespit edilmiştir. Ayrıca PTH'ya ait PTH2R ve PTH3R reseptörleri de tariflenmiştir. Ancak bu iki reseptörün kalsiyum dengesinde önemli bir yeri olmadığı gösterilmiştir.



Şekil 2. Parathormonun kalsiyum metabolizması üzerine etkisi (19)

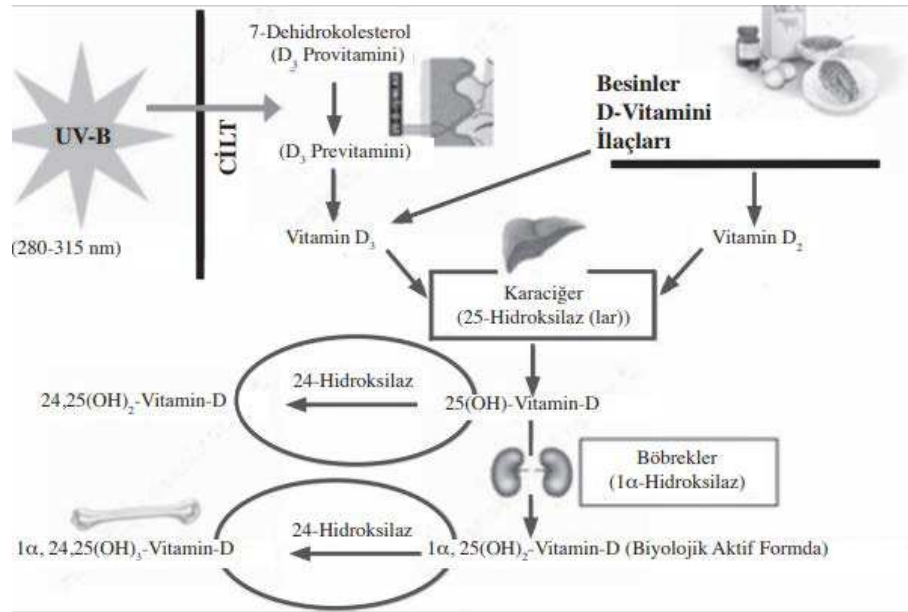
Parathormon serum kalsiyum düzeyini artırmak amacıyla; osteoblastlar aracılığı ile osteoklastların uyarılması sonucu kemikten kalsiyum çıkışını sağlar. Böbrek proksimal hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz enzim etkinliğini artırarak 1,25(OH)₂D vitamin yapımını artırır. Buna bağı olarak böbreklerden ve bağırsaklardan kalsiyum Emilimi artar. PTH salınımı ile serum iyonize kalsiyum düzeyi arasında sigmoidal bir ilişki bulunmaktadır. (Şekil 3) Serum kalsiyumunun çok az miktardaki değişimlerinde dahi çok miktarda PTH salınarak kalsiyum düzeyi dengede tutulmaya çalışılır.



Şekil 3.Serum İyonize Kalsiyum ve Parathormon Arasındaki İlişki (2)

2.6. D Vitamini

D vitamininin kolekalsiferol ve ergokalsiferol olmak üzere iki formu vardır. Ergokalsiferol bitkisel kaynaklı, kolekalsiferol hayvansal kaynaklı D vitamini formudur. Ancak vitamin D'nin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. D vitamini sentezini ülkenin bulunduğu enlem, mevsimler, güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı, deri pigmentasyonu gibi faktörler etkiler (20).



Şekil 4.D Vitamini metabolizması (21)

Oral yoldan alınan D vitaminleri safra tuzları etkisi ile ince bağırsaklardan emilir ve şilomikron içinde lenfatik sistem yoluyla kana karışır. Deride kolesterol,

ultraviyole B ışınlarının (280- 315nm dalga boyu) etkisi altında fotoliz olarak 7-hidroksikolesterole dönüşür ve 7- hidroksikolesterol de previtamin D'ye dönüşür (22). Aynı zamanda bu dalga boyundaki ışınlar, D vitaminini parçalayarak inaktif ürünler olan lumisterol ve takisterole dönüştürürler. Böylelikle güneşlenmeye bağlı D vitamini toksisitesi ortaya çıkmaz (23). Yağda eriyen bir vitamin olan vitamin D, yağ dokusunda daha sonra kullanılmak üzere depo edilir. Vitamin D'nin hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmesi için önce karaciğerde P450-25 hidroksilaz enzimi ile 25OHD'ye ve sonra böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi ile 1,25(OH)₂Dvitamine (aktif vitamin D) dönüşmesi gerekir. 25-hidroksilaz enzimi, vitamin D sentezinde ana enzimdir ve enzimde meydana gelen homozigot mutasyonlar klasik vitamin D eksikliği tablosuna yol açar (24).

25 hidroksi D vitaminin yarı ömrü yaklaşık 20 gündür, bu nedenle vücuttaki D vitamininin sentez ve depolanmasını göstermede kullanılır. D vitaminin tüm formları dolaşımda bağlayıcı protein (VDBP)'e bağlanarak taşınır. Biyolojik olarak VDBP'ye bağlı olmayan D vitamini aktiftir. 25OHD'nin %0,04'ü, 1,25(OH)₂D'nin ise %0,4'ü dolaşımda serbest halde taşınır. D vitamininin aktif metabolitleri etkilerini, hücre içinde sitoplazma ve nükleus üzerinde bulunan VDR ile bağlanarak gösterir. VDR birçok dokuda eksprese edilmektedir. Bu dokular arasında; bağırsak, kemik ve böbrekler dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası ve dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositler sayılabilir (25).

PTH salınım ve etki mekanizmasında rol alan magnezyum aynı zamanda D vitamini metabolizmasının hem 25 hidroksilaz hemde 1 alfa hidroksilaz basamağında kofaktör olarak görev almaktadır (26).

Böbrek dışındabirçok doku 1 alfa hidroksilaz aktivitesine sahiptir. Makrofajlar, vasküler endotel hücreleri, pankreas, mide, epidermis, kolon ve plasenta bu aktiviteye sahip hücrelerdendir. Bu dokularda oluşan aktif vitamin D kana salınmaz ve sistemik etki göstermez. Salınan dokularda parakrin etki göstererek lokal dokularda gen ekspresyonunu sebep olurlar (27).

Aktif D vitamininin vücutta sentezlenmesi, uzak dokularda reseptör aracılı etki göstermesi gibi özellikleri olması nedeniyle steroid yapıda olan hormonlar

arasında kabul edilmektedir. Aktif vitamin D'nin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor Emilimini sağlayarak PTH ile beraber kalsiyum fosfor dengesini korumaktır. 1,25(OH)₂D vitamin varlığında bağırsak kalsiyum Emilimi belirgin olarak artmaktadır (28).

Vitamin D hem osteoblast hem de osteoklastik hücrelerin farklılaşmasında rol oynamaktadır. Serum 25OHD vitamin düzeyi normal aralıkta olduğunda kemik minerilazasyonu üzerinde pozitif etki göstermektedir. 25OHD vitamin düzeyi düştüğünde yada kalsiyum Emilimi bozulduğunda PTH etkisiyle 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesi artarak 1,25(OH)₂D vitamin düzeyi artırılmaktadır. Bu durumda serum kalsiyum düzeyini dengede tutmak amacıyla D vitamini kemikten kalsiyum salınımını artırmaktadır. Bu durumun uzun sürmesi halinde kemik minerilazasyonu bozularak rikets tablosu ortaya çıkmaktadır (29).

Serum 25OHD vitamin düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olması eksiklik 20-32 ng/ml arasında olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir. 150 ng/ml'nin üzeri ise D vitamini toksisitesi olarak kabul edilmektedir (30). Serum vitamin D düzeyinin 21 ng/ml'nin altında oluşunun; hipertansiyon, diyabet, obezite ve yüksek trigliserit düzeyi ile ilişkili olabileceğini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (31). Vitamin D'nin hedef dokulardaki etkileri 3 grupta toplanabilir. Bunlar; hormon sekresyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasıdır. Vitamin D immünglobulin üretimini baskılar iken, lenfosit üretimini ve B lenfositin plazma hücresine dönüşümünü de inhibe eder. Bu durum abartılı immün yanıt oluşumunun önüne geçer (32). Bu nedenle son dönemde otoimmünite ile ilişkilendirilen multiple skleroz ve tip 1 diyabet gibi hastalıkların gelişimi ile D vitamini ilişkisini inceleyen yayınlar mevcuttur (33,34).

2.7.Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinde sentezlenerek kalsiyum metabolizması üzerinde etki gösteren peptit yapıda bir hormondur. Serum kalsiyum düzeyinde artış olması halinde C hücre yüzeyinde bulunan reseptörler uyarılarak kalsitonin serum düzeyi hızlı bir artış gösterir ve serum kalsiyum düzeyinin belirlenmesinde etkili olur. Bu etki PTH kadar belirgin olmasada kalsitoninin iki farklı doku üzerine etki ettiği düşünülmektedir; bunlar

böbrek ve kemiktir. Kemik dokuda asıl hücre yıkımından sorumlu olan osteoklastlar üzerinde inhibitör etki oluşturmaktadır. Böbreklerde ise asıl olarak medullar kortekste etkisini göstererek kalsiyum, sodyum ve potasyum atılımını artırırken magnezyum emilimini artırmaktadır. Kalsitoninin daha çok beslenme sonrası alınan kalsiyum ilişkili hiperkalsemiyi önlemede etkili olduğu düşünülmektedir (35).

2.8.Paratiroid Hormon Benzeri Peptid

Paratiroid hormon benzeri peptid 141 aminoasitten meydana gelen, etki ve yapı olarak PTH'ya benzerlik gösteren bir peptiddir. Bazı maligniteler ile ilişkili olarak PTHrP serum düzeyi artar. Kemikte osteoklastların etkisini artırarak kalsiyum ve fosfatın serbestleşmesini artırarak serum kalsiyum fosfor düzeylerinde artışa sebep olur. Aynı zamanda böbrekten cAMP ve fosfatın atılımında, kalsiyumun ise emiliminde artışa neden olur. Fetal dokularda yüksek miktarda bulunması nedeniyle, fetal dönemde kıkırdak dokunun gelişimi ve mineralizasyonunu sağladığı düşünülmektedir (36).

2.9.Hipokalsemi

Serum kalsiyum alt düzeyi yaşa göre ve ölçüm tekniğine göre farklılık göstermekle birlikte genel olarak prematür yenidoğanlarda; 7,2 mg/dl, term yenidoğanlarda; 8 mg/dl ve daha büyük çocuklarda; 8,7 mg/dl 'nin altındaki değerler hipokalsemi kabul edilir. Tablo 2'de farklı yaş grupları için iyonize kalsiyum ve serum total kalsiyum değerlerinin alt sınırları gösterilmiştir.

Tablo 2.Yaşa göre hipokalsemi serum düzeyleri

Yaş dağılımı	Total serum kalsiyum		İyonize kalsiyum	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Prematüre bebek	<7,2	<1,8	<5,2	<1,3
Miyad doğan bebek	<8	<2,0	<4,0	<1,0
Çocukluk dönemi	<8,7	<2,2	<4,6	<1,2

2.9.1.Etiyoloji ve Ayırıcı Tanı

Hipokalsemi ayırıcı tanısı oldukça geniştir ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Çocukluk yaş grubunda hipokalsemi ayırıcı tanısı yenidoğan dönemi ve sonrası olarak iki döneme ayrılarak yapılabilir.

2.9.1.1.Yenidoğan Döneminde Hipokalsemi

Fetus ve yenidoğanda kalsiyum dengesi temel olarak maternal kalsiyum düzeyi ile yakından ilişkilidir.Fetal dolaşımdaki kalsiyum düzeyi gestasyon haftası ile ilişkili olarak artış gösterir ve maternal kalsiyum düzeyinden daha yüksek seviyeye ulaşır. Doğumdan sonra plesental geçişin aniden kesilmesi ile yenidoğan için kalsiyum kaynakları; diyet ile alım ve kemik dokudur. Sağlıklı term bebekte ilk 24 saat içerisinde serum kalsiyum düzeyinde hızlı bir düşüş yaşanır ve buna PTH yanıtı yeterli olması halinde yaşamın ikinci haftasında serum kalsiyum düzeyi normal seviyeye ulaşır. Çoğunlukla bu süreçte yenidoğanlar asemptomatik seyreder. Ancak yenidoğanın PTH yanıtıda gestasyon haftası ile yakından ilişkilidir ve özellikle prematur yenidoğanlarda yetersiz kalabilir. Yenidoğanlarda gelişen hipokalsemiye bağlı olarak apne, laterji, siyanoz, kusma gibi spesifik olmayan bulgular görülmekle beraber;irritabilite,miyoklonik nöbet de görülebilir (37).

- **Erken Yenidoğan Dönemi:**

Hayatın ilk 72 saatini kapsayan bir dönemdir. Fizyolojik kalsiyum dengesinin sağlanması sırasında sağlıklı term bebekler genellikle asemptomatik olurken özellikle preterm yenidoğanlar semptomatik olabilir. Bu durumun kalsiyum düşüklüğüne PTH ve immatür renal hücrelerin yanıtının yetersiz olması ile ilişkili olabilir. Düşük doğum ağırlığı, asfiksiden geçen bebekler, maternal D vitamin eksikliği ve antikonvülzan kullanımı olanlar ve diyabetik anne bebeklerinin de kalsiyum düzeylerinde erken dönemde düşüklük izlenir ve bu bebekler çoğunlukla semptomatik olurlar (38).

- **Geç Yenidoğan Dönemi:**

Doğumdan sonraki birinci haftanın sonunda hipokalsemi görülmeye başlar ve çoğunlukla semptomatiktir. Bu dönemde görülen hipokalsemi nedeni sıklıkla; D vitamin eksikliği, yüksek fosfat alımı, hipomagnezemi ve hipoparatiroidi ile ilişkilidir. İnek sütü bazlı mama ve parantral olarak beslenen yenidoğanlarda hiperfosfatemiyeye bağlı hipokalsemi görülmesi daha sıktır. Özellikle kış sonunda ve sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde doğan bebeklerde maternal D vitamini eksikliğine bağlı olarak hipokalsemi gelişebilir. Yenidoğan döneminde görülen hipoparatiroidiye sekonder hipokalsemi durumu çoğunlukla geçicidir.Çoğunlukla

kalsiyum dengesi 1-2 hafta içerisinde kurulmaktadır bunun uzun sürmesi halinde altta yatan sebepler incelenmelidir. Hipomagnezemi yenidoğan döneminde hipokalsemiye nadiren sebep olur ancak tekrarlayan konvülsiyonlar ve kalsiyum tedavisine dirençli hipokalsemi olması durumunda düşünülmelidir. Bu duruma otozomal resesif olarak kalıtılan ince barsak ve böbreklerden magnezyum emilim defekti ile giden doğumsal hipomagnezemi sebep olabilir (39).

2.9.1.2.Çocukluk ve Adolosan Döneminde Hipokalsemi

Bu dönemde hipokalsemi nedenleri; paratiroid bezin dizgenezisi, PTH sentez ve salınımında defekt yada PTH etkilerine periferik dokularda direnç gelişmesi ve daha sıklıkla D vitamini eksikliğidir. Daha büyük yaş gruplarında ise geçirilmiş tiroid cerrahisi ya da boyun bölgesine alınan radyoterapiye sekonder paratiroid bez harabiyeti sonucu hipokalsemi ortaya çıkabilir.

- **Hipoparatiroidizm**

Hipoparatiroidizm; yetersiz PTH salınımı ve kan kalsiyum düzeyinin ayarlanamadığı durumları ifade eder. En sık sebebi DiGeorge ve diğer sendromlarda olduğu gibi paratiroid bezinin disgenesi ya da agenezisidir. Kazanılmış sebepler arasında otoimmün sebeplere bağlı gelişen harabiyet tiroid cerrahisi sayılabilir. Psödohipoparatiroidizm (PHP) ise PTH yeterli miktarda salınmasına rağmen periferik dokularda direnç gelişmesini ifade eder.

DiGeorge Sendromu: Paratiroid bez disgenesinin en sık karşılaşılan formudur. 22q11.2 mikrodelsiyonu sonucu üçüncü ve dördüncü faringeal arkusun embriyolojik olarak gelişim bozukluğudur. Paratiroid bezi hipoplazisi, timus hipoplazisi ya da aplazisi, doğumsal kalp hastalığı ve fasiyal anomaliler bu malformasyonun temel özellikleridir. Paratiroid hipoplazisine bağlı hipoparatiroidizm değişik düzeylerde görülebilir ve zamanla ortaya çıkabileceği gibi neonatal dönemde hipokalsemik nöbet ilk başvuru yakınması da olabilir (40). Bazı hastaların hipoparatiroidizm tablosu yaşla beraber düzelme gösterebilir ancak araya giren stres durumlarında hipokalsemi tablosu ortaya çıkabilir (41). DiGeorge Sendromu dışında hipoparatiroidizm ile beraberlik gösteren başka sendromlar da vardır. Bu sendromlardan bazılarında bahsedilecektir.

Barakad Sendromu: Paratiroid bezi, timus ve iç kulağın embriyolojik gelişiminde rol alan GATA gen bölgesindeki mutasyon ile ilişkilidir. Hipoparatiroidizm, displastik böbrek, sensorinöral işitme kaybı, doğumsal kalp hastalığı, immün yetmezlik tablosu ile ortaya çıkar (42).

Kenny-Caffey Sendromu: Mikrotübül oluşumunda görevli TBCE geninde meydana gelen homozigot mutasyon ile ortaya çıkar. Aralıklı hipoparatiroidi, ağır boy kısalığı, uzun kemiklerin medüller bölgelerinde daralma, bazal ganglionlarda kalsifikasyon ile kendini gösterir (43).

Sanjad-Sakati Sendromu: Kenny-Caffey sendromuna benzer genetik defekte sahiptir. Mental retardasyon, boy kısalığı, mikrosefali, nöbet ve ciddi bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık görülür (44).

Kearns-Sayre Sendromu: Mitokondrial DNA'nın delesyonu sonucu ortaya çıkar. Oftalmopleji, ensefalomiyopati, retinada pigmenter dejenerasyon ve kardiyomiyopati ile seyreden bir sendromdur. Hipoparatiroidi ve endokrinopati ile ilişkilendirilmiş bir durumdur.

İzole hipoparatiroidizm ile seyreden CaSR'de aktivite kazandırıcı mutasyonlar da hipokalsemi ile sonuçlanır. CaSR'yi kodlayan gendeki otozomal dominant işlev kazandıran mutasyonlar kalsiyum algılama eşiğinde düşmeye neden olur. Hipokalsemiye eşlik eden düşük yada normal PTH düzeyleri ve hiperkalsiüri görülür. Bu defekt hafif izole hipoparatiroidizmin en sık görülen formudur. Olgularda ailesel hipokalsemi hikayesi mevcuttur. Bunun sonucunda var olan hipokalsemi algılanamaz ve yeterli düzeyde paratiroid hormonu sentezlenemez, neticede fonksiyonel bir hipoparatiroidizm tablosu gelişir. Hipokalsemi tedavisi için verilen vitamin D ve kalsiyum, bu hastalarda yüksek oranda hiperkalsiüri yaparak, nefrokalsinozis tablosunu şiddetlendirebilir (45).

Çocukluk döneminde kazanılmış hipoparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid bezinin otoimmün yıkımıdır. Paratiroid bezlerinin otoimmün tahribatı izole olabileceği gibi Otoimmün poliglandüler sendrom tip-1 de olduğu gibi sendromun parçası da olabilir. Otozomal resesif geçiş gösterebileceği gibi sporadik olarak da görülebilir. Genetik sorun, 21q22.3 bölgesindedir. APECED (otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal distrofi) olarak da adlandırılan tip 1 otoimmün poliendokrinopatide; hipoparatiroidizmin yanında adrenal yetmezlik, hipogonadizm, tip 1 diyabet, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, malabsorbsiyon,

ektodermal displazi (alopesi, vitiligo, mukokütanöz kandidiyazis, keratopati, enamel hipoplazi) de olabilir. İlk bulgu erken çocukluk döneminde ortaya çıkan kronik oral kandidiyazistir. Hipoparatiroidizm çoğunlukla ikinci gelişen bulgudur. Hastaların yaklaşık 2/3 ünde hipoparatiroidi ilk gelişen endokrinopatidir ve bunu daha sonra adrenal yetmezlik izler. Bunun yanında otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden, CaSR'ye karşı oluşan aktive edici antikorlarla beraber, yıkım olmaksızın, bu tablonun oluşabildiği gösterilmiştir (46).

Ciddi hipomagnezemide PTH sekresyonu ve doku düzeyinde etkisinde azalma ortaya çıkar ve buna bağlı olarak hipokalsemi ortaya çıkabilir. Hipomagnezemi; renal kayıp yada intestinal emilim bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Otozomal resesif geçişli magnezyum ve kalsiyumun böbreklerden emiliminin bozuk olduğu 3. kromozomdaki PCLN1 geninde mutasyonun tanımlandığı ailesel hipomagnezemide; hipomagnezemi ve hipokalsemi görülebilmektedir. Ayrıca magnezyumun intestinal emilimini engelleyen ve primer hipomagnezemiye neden olan bir mutasyon da 9q12-q22.2 bölgesinde tanımlanmıştır (47).

Blomstrand kondrodisplazisi: Paratiroid bezinin normal çalıştığı ancak PTH reseptöründe patoloji gelişmesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bu durum fonksiyonel hipoparatiroidi olarak adlandırılır ve serum PTH düzeyi yüksektir. PTH1R reseptör geninde inaktive edici mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Hipokalsemi ve hiperfosfatemi mevcuttur. Kısa ekstremiteler, ileri kemik yaşı, cücelik görülür. Otozomal resesif geçişli ve ölümcül seyredebilen bir tablodur (48).

- **Psödohipoparatiroidizm**

Psödohipoparatiroidizm; serum yüksek PTH düzeyi olmasına rağmen hipokalsemi ve hiperfosfateminin görüldüğü PTH'ya periferik dokularda direnç görülen kalıtsal geçişli, geniş spektrumlu bir hastalık grubudur.

Psödohipoparatiroidizm Tip 1a: PTH ve PTHrP reseptörleri uyarıldıktan sonra Gs alfa subünite ile bağlantı kurarak cAMP üzerinden hücre içerisinde etki gösterir. Parathormonun hücre içindeki iletilisini başlatan Gs alfa subünitini kodlayan gendeki (GNAS1) inaktif mutasyonlara bağlı olarak PHP tip 1a ortaya çıkar (49). PHP tip 1a'lı hastalar yalnız PTH'ya değil aynı zamanda Gs üzerinden etki göstermekte olan TSH, gonodotropin, glukagon, kalsitonin ve büyüme hormonuna karşı da direnç gösterir. Otozomal dominant geçiş ve heterozigot karakterde bir

kalıtım modeline sahiptir. Hatalı allelin anne ya da babadan geçişine göre değişik klinik tablo ortaya çıkar. Hatalı allel anneden geçti ise PHP tip-1a, babadan geçti ise ps dops dohipoparatiroidizm (PPHP) denilen hormon direncinin olmadığı normokalsemi ile giden klinik tablo ortaya çıkar. PHP tip-1a Albright'ın hereditör osteodistrofisi (AHO) olarak da adlandırılır. Klinik olarak kısa boy, obezite, yuvarlak yüz, burun kökü basıklığı, dördüncü ve beşinci metakarpal ve metatarsal kemiklerde kısalık, cilt altında kalsifikasyon, dental hipoplazi, hafif mental retardasyon, bazal gangliyonlarda kalsifikasyon, koku ve tat alma duyusunda sorunlar ile kendini gösterir. PTH cAMP'yi aktive edemez bu nedenle dışardan PTH verildiğinde idrar ile cAMP ve fosfor atılımında artış olmaz (50).

Psödohipoparatiroidizm Tip 1b: PHP tip 1a'dan daha az görülen ve fenotipik bulguların görülmediği bir varyanttır. Ancak biyokimyasal bulgular benzerlik gösterir. GNAS1 promotor bölgesinde veya kontrol kısmında mutasyon saptanmıştır. Buna bağlı olarak PTH reseptör sonrasında sorun olduğu düşünülmektedir. Parathormona böbreklerde direnç gelişmesi ile ortaya çıkar. Kemik yanıtı normal olduğu için, artmış PTH'ya yanıt olarak subperiostal kemik rezorbsiyonu ve osteitis fibroza sistika görülür (51). Bu olgularda dışarıdan PTH verilmesi sonrasında üriner cAMP atılımında artışı olur ama fosfat atılımında artış olmaz.

Psödohipoparatiroidizm Tip 1c: Gs alfa aktivitesi normaldir ancak çoklu hormon direnci görülür. AHO'dakine benzer fenotipik özellikler gösterir. Ancak PTH'ya cAMP yanıtı azalmıştır. Gen defekti tam olarak gösterilememekle beraber adenilat siklazın katalitik biriminde defekt olduğu düşünülmektedir.

Psödohipoparatiroidizm Tip 2: PTH uyarısının iletimi sırasında cAMP oluşumundan sonraki basamaklarda sorun vardır. AHO fenotipi göstermezler. Hiperfosfatemi ve hipokalsemi izlenir. Dışardan PTH verildiğinde idrarda cAMP atılımı olur, ancak fosfatüri gözlenmez.

Tablo 3. Psödohipoparatiroidizm ayrıcı tanısı

	Tip 1a	PsödoPHP	Tip1b	Tip1c	Tip2
GNAS	Maternal	Paternal	İmprinting	GNAS	PRKAR1a
Kalsiyum	Düşük	Normal	Düşük	Düşük	Düşük
PTH	Yüksek	Normal	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Hormon Direnci	PTH/TSH	-	PTH/TSH	PTH/TSH/Gn	PTH
AHO	+	+	-	-	-

- **D Vitamini Eksikliği**

D vitamin eksikliği çocukluk çağı hipokalsemisinin en sık görülen sebebidir. Serum D vitamini düzeyi azaldığında, intestinal kalsiyum emilimi önemli oranda azalır. Bu durum büyümekte olan çocuklarda hipokalsemiden riketse kadar uzanan çeşitli şekillerde ortaya çıkar. D vitamini eksikliği; düşük serum kalsiyum düzeyi, düşük ya da normal fosfat düzeyi ve yüksek alkalen fosfataz (ALP) düzeyi ile ortaya çıkar.

Yetersiz alım ve güneş ışığı maruziyetinin yeterince olmaması D vitamini eksikliğine yol açar. Maternal D vitamin eksik olması yalnızca anne sütü ile beslenen ve D vitamini desteği almayan bebeklerde riski artırmaktadır. Kistik fibrozis, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi durumlarda ortaya çıkan malabsorbsiyona sekonder D vitamini emilimi bozulur. Karaciğer fonksiyonlarında bozulma, ilaç kullanımı ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda da vitamin D'nin aktif hale dönüşümü etkilenir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde ortaya çıkan hiperfosfatemi tablosunda, fosfor kalsiyum ile kompleks oluşturarak hipokalsemiye sebep olur (2).

Sepsis, yanık, pankreatit gibi durumlarda hipokalsemi görülebilir. Bu durumun oluşmasına inflamatuvar sitokin yapımında artış, kan ürünü transfüzyonu sonucu sitrat ile şelasyona uğrayan kalsiyumun kaybedilmesi gibi nedenler yol açmaktadır. Mevcut durum ortadan kalktıktan sonra kan fosfor ve kalsiyum değerlerinin normal aralığa döndüğü görülmektedir (37).

2.9.2. Semptom ve Bulgular

Hipokalsemi asemptomatik olup biyokimyasal tetkikler ile ortaya çıkabileceği gibi hayati tehdit eden bulgular ile de kendini gösterebilir. Serum albumin düzeyi normal aralıkta iken, serum kalsiyum düzeyinin 7-7,5mg/dl olması halinde semptomlar görülebilir. Ancak durumun akut gelişmesi ve özellikle de iyonize kalsiyum düzeyinde düşüş olması, semptomların ortaya çıkması ile ilişkili bulunmuştur. Hipokalsemi gelişen hastada kas krampları ve paresteziler başlıca görülen semptomlardır. Tetani ve konvülzyonlar görülebilir. Uzun süreli egzersiz, stres, hiperventilasyon ve araya giren enfeksiyon gibi durumlar belirtilerin ortaya çıkışına sebep olabilir.

Chvostek, Trousseau ve Erb işaretleri hiperirritabilitenin göstergesidir ve fizik muayene sırasında latent tetaninin klinik tanısında kullanılabilecek fizik muayene bulgularıdır. Chvostek belirtisi; parmak ucu ile kulak önünde fasial sinir trasesi üzerine birkaç kez vurulması sonucu ortaya çıkabilir. Kas seğirme cevabı derecelendirilebilir; sadece ağız köşesinde üst dudağın seyirmesi (evre 1), burun kanadının seyirmesi (evre 2), orbucaliris oculi kasının seyirmesi (evre 3) olarak derecelendirilebilir. Evre 1 yanıt normokalsemik olan kişiler arasında %25 oranında görülebilmektedir. Trousseau belirtisi; kan sistolik basıncını geçecek şekilde tansiyon manşonunun üst kolda şişirilerek yaklaşık üç dakika kadar tutulması sonucu el bileği ve metekarpal eklemlerde fleksiyon, interfalangeal eklemlerde ekstansiyon ve parmaklarda addüksiyon tablosunun gelişmesidir (52).

Erb peroneal belirtisi; fibula arkasında peroneal sinir üzerine vurulması sonucu ayağın fleksiyona gelmesidir. Tüm bu bulgular biyokimyasal olarak hipokalsemi tanısı olan bireylerde görülemeyeceği gibi diğer elektrolit bozukluklarında da ortaya çıkabilir.

Hipokalsemi ventrikül depolarizasyonunda gecikmeye sebep olarak aritmiye sebep olabilir, elektrokardiyografide (EKG) QT mesafesinde uzama izlenebilir.

Uzun süreli hipokalsemiye maruz kalma sonucu gözde papil ödem ve lentiküler katarakt bulgusu saptanabilir. Normokalsemi sağlandığında papil ödem gerileyebilmekle beraber, kataraktın sadece ilerlemesi durdurulabilmektedir.

Hipokalsemi konvülzyonlar ile ortaya çıkabileceği için konvülzyon ile başvuran hastaların serum kalsiyum düzeyine dikkat edilmelidir.

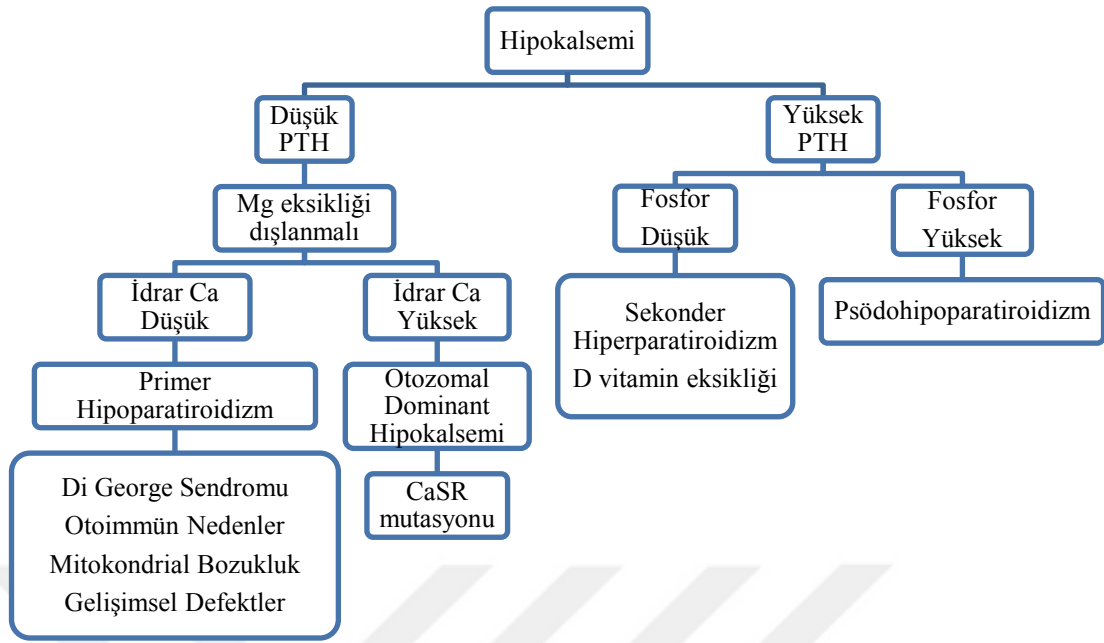
Hipokalseminin ektoderm üzerine de etkileri izlenebilir; deride kuruluk, pullanma, dişlerde geç çıkma ve hipoplazi uzun süreli hipokalsemi maruizyeti olan bireylerde izlenebilir.

2.9.3. Laboratuvar Değerlendirme

Hipokalsemik olan hastada öncelikle serum kalsiyum düzeyinin yaşa göre değerlendirilmesi gerekir. Yaşa göre serum kalsiyum düzeyi düşük bulunan hastalarda serum iyonize kalsiyum düzeyi, fosfor, ALP, magnezyum ve albumin düzeyi ölçülmelidir. Özellikle kan albumin düzeyi düşük olan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum hesaplanmalı yada iyonize kalsiyum ölçümü dikkate alınmalıdır. Ek olarak serumda 25OHD, 1,25(OH)₂D, PTH ve kan gazı bakılmalıdır. Ayrıca idrarda da kalsiyum, kreatin, fosfor düzeyi spot olarak bakılmalıdır.

Normal idrar kalsiyumu/idrar kreatinin oranı < 0,2 olmakla beraber, bu oran yaşa göre değişmekte ve yenidoğan döneminde; 0,8, 2 yaşa kadar; 0,6 ve daha büyük çocuklarda; 0,2'nin altı normal olarak kabul edilmektedir. Hipokalsemi ile başvuran hastada hiperkalsiüri saptanması durumunda, otozomal dominant hipokalsemiden şüphelenilmeli, anne ve baba bu açıdan değerlendirilmelidir.

Hipokalsemik durumda serum PTH düzeyleri oldukça yüksek değerlere ulaşabilir. Normal serum intakt PTH düzeyi aralığı; 10-65 pg/ml'dir. Hipokalsemi anında PTH düzeylerinin artış göstermemesi hipoparatiroidiyi akla getirmelidir.



Şekil 5.Hipopokalsemi tanı algoritması (13)

2.9.4. Tedavi

Hipopokalsemi tedavisinde altta yatan sebep göz önünde bulundurulmalıdır. Akut semptomatik hipokalsemi durumunda; tetani, konvülsyon ve laringospazm görülebilir. Böyle bir durumda öncelikle 1-2 ml/kg olacak şekilde intravenöz olarak kalsiyum glukonat tercih edilmelidir. Ülkemizde %10 luk kalsiyum glukonat tuzu şeklinde preparatlar bulunmakta ve 1 ml yaklaşık 9,3 mg elementer kalsiyum içermektedir. Tedavi uygulanırken hasta kardiyak monitorize edilmeli ve intravenöz yavaş infüzyon şeklinde verilmeli ve ekstremitasyon açısından dikkatli olunmalıdır. Bu doz 6-8 saatte bir tekrar edilebilir. Bu şekilde günlük verilebilecek elementer kalsiyum miktarı 37,5 mg/kg/gün kadardır. Klinik bulguların sebat etmesi durumunda 1-3 mg/kg/saat olacak şekilde devamlı intravenöz infüzyon verilebilir. Hastaya infüzyon sırasında kalsiyum ile çökelme oluşturmaması için, eş zamanlı bikarbonat ve fosfor infüzyonu verilmemeli verilmesi halinde başka bir damar yolu kullanılmalıdır. Mümkün olan en kısa sürede oral kalsiyum preparatlarına geçiş yapılmalıdır. Oral kalsiyum preparatları arasında kalsiyum karbonat (%40), kalsiyum sitrat (%21), kalsiyum asetat (%25) ve kalsiyum laktat (%13) sayılabilir. Oral kalsiyum dozu 25-100mg/kg/gün olmak üzere 4-6 saatte bir verilmeli, oral kalsiyum artırılırken, parenteral kalsiyum günde %25 oranında azaltılarak kesilmelidir.

Normokalsemiyi sağlamak için verilen tedavilerin yanı sıra kalsiyum bağlayıcı ilaç ve beslenme alışkanlıklarından kaçınma, kalsiyum ve fosfor emiliminin yeterli olması için D vitamini replasmanı yapılmalıdır. Hipoparatiroidizm tablosunda renal 1 alfa hidroksilasyon basamağı etkilendiği için D vitamin eksiliği ile beraber görülür ve D vitamin replasmanı yapılmadan normokalsemi sağlanamaz.

PTH eksikliği durumunda kan kalsiyumunun normal seviyelerde olması hiperkalsiüri riskini artırır. Bu nedenle idrar kalsiyum kreatin oranları yakın takip edilmeli ve kan kalsiyum düzeyleri alt sınıra yakın tutulmalıdır.

Psödohipoparatiroidizmli hastalarda ise PTH'ya karşı direnç böbrek tübüllerindedir ve kemik minerlizasyonunun bozulmasının önüne geçmek amacıyla serum kalsiyum düzeyi üst sınıra yakın tutulmalı ve PTH baskılı tutulmaya çalışılmalıdır.

Hipoparatiroidizmli erişkin ve çocuklarda kullanılmaya başlanan rekombinant PTH'nın subkutan enjeksiyonu ile üriner kalsiyum atılımı iyileşmekte ancak hiperfosfatemi üzerine etkisi olmamaktadır (53).

Akut semptomatik hipomagnezemide intravenöz magnezyum infüzyonu, kronik hipomagnezemili hastalarda günlük magnezyum sülfat enjeksiyonu veya hipomagnezemi çok ağır değilse oral magnezyum preparatları kullanılabilir.

Kronik böbrek yetmezliğinde amaç kan kalsiyum ve fosfor düzeylerini normal aralıkta tutmaktır. Kalsiyum-fosfat çarpımının 12 yaş altında <65, 12 yaş üzerinde <55 düzeyinde tutulması gerekir. Bunun için D vitamini replasmanı ve fosfat bağlayıcı reçineler tedaviye eklenmektedir (54).

2.10. Hiperkalsemi

Çocukluk yaş grubunda hiperkalsemi daha az sıklıkla görülür ancak hayati komplikasyonları nedeniyle önem arz etmektedir. Hiperkalsemi tanısının atlanması yada geç tanı konması nefrokalsinozis, patolojik kırık, santral etkilenim ve kardiyak aritmi gibi tablolara yol açabileceğinden yakın takip edilmesi önemlidir. Serum total kalsiyum düzeyinin 10,6 mg/dl ve iyonize kalsiyumu 5,2 mg/dl' nin (1,3 mmol/l) üzerinde olması hiperkalsemi olarak değerlendirilir. Total serum kalsiyum düzeyinin;

10,6-12 mg/dl arasında olması hafif, 12-14 mg/dl arasında olması orta, >14 mg/dl olması ağır hiperkalsemi olarak değerlendirilir.

2.10.1 Etiyoloji ve Ayırıcı Tanı

Hiperkalsemi; kalsiyumun gastrointestinal sistem, renal sistem ve kemik dokudan intravasküler alana geçişin fazla olması sonucu ortaya çıkar. Ayırıcı tanı listesi genişletir ve yaşa göre farklılıklar gösterebilir.

2.10.1.1. Yenidoğan Döneminde Hiperkalsemi

Yenidoğan dönemi hiperkalsemisinin en sık sebebi iatrojenik olarak intravenöz sıvılar ile verilmesidir. Bu durum kalıcı değildir ve hafif yüksekliğe sebep olur. Paratiroid hormonunun fazla üretimi, kalsiyuma duyarlı reseptörlerde bozukluk, D vitamininin fazla alınması ve bazı metabolik hastalıkların parçası olarak da hiperkalsemi ortaya çıkabilir.

- **Primer Hiperparatiroidizm**

Yenidoğan döneminde görülebilen ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ve yenidoğanın ağır primer hiperparatiroidisi (NSHPT) aynı gen bölgesindeki defekte bağlı CaSR 'nin iyonize kalsiyum algılama eşiğinin farklı oranlarda değişmesi sonucu ortaya çıkan hastalıklardır.

NSHPT; CaSR genin 3q13.3-q21 bölgesindeki homozigot mutasyona bağlı olarak görülür. Otozomal resesif olarak kalıtılır. Paratiroid bez üzerindeki reseptörün aktivasyon kaybına bağlı olarak PTH salınımında artış, böbrek üzerinde reseptör kaybına bağlı olarak hipokalsiüri görülür. FHH aksine NSHPT' de bulgular erken başlangıçlı ve ciddi düzeylerde hiperkalsemi izlenir. Uzun kemiklerin subperiosteal rezorbsiyonu, ağır kemik deformiteleri ve spontankırıklar görülebilir. Etkilenen hastalarda; yüksek ya da normal PTH, yüksek kalsiyum ve magnezyum, normal serum fosfat düzeyi, yüksek ALP ve idrar kalsiyum atılımının düşüklüğü görülür. Fraksiyonel kalsiyum klirensi olguların <0.01 düzeyindedir. NSHPT'nin kesin tedavisi total paratiroidektomidir (55).

- **Sekonder Hiperparatiroidizm**

Maternal hipokalsemiye maruz kalan yenidoğanlarda sekonder hiperparatiroidizm %25 oranında izlenir. PTH'nın prenatal geçişi olmaması nedeniyle paratiroid bezlerde hiperplazi ve PTH düzeyinde artışa bağlı hiperkalsemi izlenir. Yeterli kalsiyum ve fosfor alımı ile beraber çoğunlukla birkaç hafta içerisinde kendiliğinden düzelir (56).

- **Williams Sendromu**

Williams Sendromu, 7q11.23 bölgesinde meydana gelen gen delesiyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. İntrauterin ve postnatal dönemde büyüme gelişme geriliği, mental retardasyon, malar hipoplazi, epikantus olan bir tipik yüz, sıklıkla supravavüler aort stenozu, renal arter ve çölyak arterlerde stenoz görülebilir. Tüm bunlara ek olarak %15 oranında hiperkalsemi izlenir. Hiperkalsemi çoğunlukla hafif düzeyde olur ve dört yaşına kadar düzelir, PTH baskılı yada normal olabilir. Hiperkalsemi olmasa dahi hiperkalsiüri gözlenebilir ve bu durum nefrokalsinozis görülme ihtimalini artırır.

- **Subkutan Yağ Nekrozu**

Subkutan yağ nekrozu, zor doğum eylemi ya da perinatal asfiksiden geçen bebeklerde görülür. Doğumdan sonraki ilk hafta içerisinde vücudun basınca maruz kalan bölgelerinde cilt altında mor renkli plaklar şeklinde lezyonlar oluşur. Hiperkalsemi yağ nekrozunun rezolüsyon fazında görülür. Bunun sebebi çok net olmamakla beraber yağ nekrozu içerisinde bulunan granülamatöz dokudan salınan 1,25(OH)₂D vitamininden kaynaklandığı düşünülmektedir. Etkilenen hastalarda hafif-orta düzeyde hiperkalsemi, baskılanmış PTH ve yüksek 1,25(OH)₂ D düzeyi saptanır. Hafif hiperkalsemi tablosunda olan hastalar, kalsiyum ve D vitamininden fakir diyetle yanıt verir. Devam eden yüksekliklerde 1 alfa hidroksilaz aktivitesi üzerine etkisi nedeniyle tedavide steroid tercih edilebilen bir tedavi yöntemidir.

- **Metabolik Hastalıklar ile İlişkili Hiperkalsemi**

Birçok metabolik hastalık seyrinde hiperkalsemi gelişebilir.

Hipofosfatazya: Doku non spesifik alkalen fosfatazı (TNSALP) kodlayan gende meydana gelen defekt sonucu ortaya çıkar. Kemik mineralizasyonunda

defekt izlenir. Hipofosfatazya tanı anındaki yaşa ve semptomların ciddiyetine bağlı olarak altı klinik formda sınıflandırılır. Perinatal ölümcül, perinatal iyi huylu, infantil, çocukluk dönemi, yetişkin ve odontofosfatazya şeklinde sınıflandırılır. Infantil hipofosfatazi altı aydan önce ortaya çıkar ve ciddi hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, dişlerin erken kaybı ile sonuçlanır. Etkilenen bebeklerde raşitik göğüs deformitesine bağlı olarak solunum sıkıntısı gelişebilir. Fontanel açık olmasına karşın, erken dönemde gelişen kraniyosinosis kafa içi basıncının artmasına neden olabilen yaygın bir bulgudur. Serum total ve kemiğe özgü alkali fosfataz seviyeleri düşüktür ve tanı çok yüksek seviyelerde üriner fosfoetanolamin atılımının gösterilmesi ile desteklenir. Klasik raşitizm tedavisi hiperkalsemiyi şiddetlendirebilir o yüzden diyeter kalsiyumun azaltılması ve glukokortikoid tedavisi yararlı olabilir. Ancak bu durum kemik deformitesini artırabilir (57).

Mavi Bez Sendromu: Triptofan metabolizmasındaki kusurdan kaynaklanan, nadir görülen bir metabolik hastalıktır. İdrarla ısıtılmış bebek bezinin mavi renk alması, indikan adı verilen bir indol türevinin idrar ile atılmasına bağlıdır. Etkilenen bebeklerde hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis vardır, ancak mekanizma tam olarak bilinmemektedir (58).

Doğumsal Laktaz Eksikliği: Laktaz eksikliğine bağlı olarak bağırsak lümeninde biriken laktozun, kalsiyumun intestinal emilimini artırması ve gelişen metabolik asidoza bağlı hiperkalsemi geliştiği düşünülmektedir. Sıklıkla medüller nefrokalsinozis izlenir. Hiperkalsemi laktozsuz diyet başlandıktan sonra normale döner (59).

2.10.1.2. Çocukluk ve Adölesan Dönemde Hiperkalsemi:

Daha büyük çocuklarda primer hiperparatiroidi, immobilizasyon, D vitamini fazla alımı ve malignite hiperkalseminin nedenleri arasında yer alır.

- **Primer Hiperparatiroidizm**

Çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre daha az görülür. Ayırt edici semptomları olmaması nedeniyle sıklıkla geç tanı alır. Başvuru anında kemik kırığı ya da nefrokalsinozis görülebilir. Çocuk ve adolesanlarda primer hiperparatiroidizmin en sık sebebi tek bezde gelişen adenomdur. Baş boyun

bölgesine alınan radyoterapide paratiroid adenomuna sebep olabilir. Genetik zeminde CDC73 genindeki otozomal dominant mutasyona sonucu üç tip ailesel primer hiperparatiroidi tanımlanmıştır. Tip 1 izole hiperparatiroidi ile giderken, tip 2 çenede ossifiye fibromlar, böbrek kistleri ile seyreder. Tip 3'ün genetik zemini gösterilememiştir. Belirtiler çoğunlukla adolesan ve erişkin dönemde ortaya çıkar (13). Paratiroid adenomu ilişkili hiperparatiroidi sporodik olarak görülebileceği gibi multiple endokrin neoplazilerin (MEN) parçası da olabilir. Dört tip MEN tanımlanmış olup farklı oranlarda tüm tiplerde paratiroid tümörleri görülebilir.

Böbrek yetmezliği olan olgularda yüksek fosfor ve düşük kalsiyum seviyesi, PTH'da artışa neden olur. Başlangıçta bu artış kalsiyum ve fosfor seviyesini normal sınırlarda tutmaya çalışırken, kronik PTH uyarımı; paratiroid bezinin otonomi kazanmasına sebep olur ve hiperkalsemi gelişir. Bu duruma tersiyer hiperparatiroidizm olarak adlandırılır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında gelişen tablo bununla açıklanabilir.

- **İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi**

İdiyopatik infantil hiperkalseminin (İİH), D vitamini metabolizmasında ortaya çıkan defekt sonucu hiperkalsemi ile sonuçlanan bir hastalık grubu olduğuna inanılmaktadır. 1950'li yıllarda hafif ve ağır olmak üzere iki formu tanımlanmıştır. Hafif formu Lightwood Tipi, ağır formu Fanconi Tipi olarak tanımlanmıştır. Ağır formu Williams Sendromu ile ilişkilendirilmiş ve hafif formunun daha benign seyrettiği bildirilmiştir (60). İnfantil olarak adlandırılmış olmasına karşın olgular çocuk ve erişkin dönemde tanı alabilmektedir. Heterojen bir hastalık grubudur. Cyp24A1 gen defekti tanımlanana kadar etiyojisi belirsiz olarak kalmıştır. 1,25(OH)₂D vitamini inaktif formuna dönüştüren 24 alfa hidroksilaz enzimini kodlayan Cyp24A1 geninde oluşan mutasyon, serum 1,25(OH)₂D vitamin düzeyinde yükselmeye ve dolayısıyla hiperkalsemiye sebep olmaktadır. Son dönemde tanımlanan renal parankimde fosfor taşıyıcısı olan NaPi-IIa'yı kodlayan SLC34A1 geninde meydana gelen mutasyona bağlı olarak, renal fosfor ve FGF23 kaybı gerçekleşir. FGF23'ün 1 alfa hidroksilaz üzerindeki inhibitör etkisinin azalmasına bağlı olarak 1,25(OH)₂D vitamin düzeyinde artış ve buna bağlı olarak hiperkalsemi gelişir ve bu olgularda İİH grubunda ele alınmaya başlanmıştır. Cyp24A1 gen defekti

İİH Tip 1, SLC34A1 defekti İHH Tip 2 olarak adlandırılmıştır. Her iki genetik kusur da kalıcı hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve baskılanmış PTH ve D vitamini aktif metabolitlerinin uygun olmayan artışı ile karakterize olan bir fenotipe yol açmaktadır (61). Hiperkalsiüriye sekonder nefrokalsinoz tablosu ile sık karşılaşılır. İİH olguları çoğunlukla asemptomatiktir, nefrokalsinozis oluşumuna sekonder belirtiler ortaya çıkabilir. İdiyopatik infantil hiperkalsemi; genetik defektin olmaması tipik fenotipik özelliklerin görülmemesi ile Williams Sendromu'ndan ayrılabilir.

- **Familiyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi**

Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi üçüncü kromozomun 3q13.3-q21 bölgesindeki heterozigot mutasyona bağlı olarak görülür. CaSR geninin alellerinden birinde inaktive edici mutasyon vardır. Otozomal dominant geçişli, çoğunlukla asemptomatik seyirli bir hastalıktır. Asemptomatik olması nedeni ile gerçek prevalansı bilinmemekle beraber, 1/78.000 olduğu tahmin edilmektedir. Heterozigot mutasyonlar sıklıkla asemptomatik seyrederken homozigot mutasyonlar yenidoğan döneminden itibaren bulgu verir. Şimdiye kadar üç tipi tanımlanmıştır. FHH Tip 1; CaSR'yi kodlayan gen de mutasyon gelişmesi sonucu görülen ve en sık görülen tiptir. CaSR'nin Gs alfa 11 subünitini kodlayan GNA11 geninde ortaya çıkan mutasyon tip 2 olarak adlandırılırken, adaptör ilişkili protein 2'yi kodlayan AP2S1 geninde ortaya çıkan mutasyon tip 3 olarak adlandırılmaktadır. FHH tip 3'te diğer tiplerden daha fazla oranda bilişsel değişiklik ve daha ciddi düzeyde hiperkalsemi görüldüğü saptanmıştır (62). Kalsiyum PTH salınımını CaSR aracılığı ile kontrol eder. CaSR'de fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar kalsiyumun PTH'yı baskılayıcı etkisini tam ya da kısmi olarak ortadan kaldırır. PTH üzerinde etki gösterebilmek için daha yüksek kan kalsiyum düzeyine ihtiyaç duyulur. Kalsiyumun böbrek tübüllerinden geri emilimi artmıştır. İdrar kalsiyum atılımı azalmıştır, hastaların yaklaşık %80'inde idrar kalsiyum kreatinin oranı <0,01 düzeyinde izlenir. Buna rağmen PTH düzeyi normal ya da yüksektir. Serum magnezyum düzeyi hafif yüksektir. Bu hastalar hiperparatiroidizmde olduğu gibi gastrointestinal ve iskelet sistemine ait bulgular vermezler. Kalsiyum taşı oluşumu için risk oluşturmazlar. Çoğunlukla spesifik tedavi gerektirmeden izlemde kalırlar (63).

- **D Vitamini Fazla Alımı**

D vitamininyanlışlıkla ya da bilinçli olarak fazla alımı, maternal D vitaminin fazla alınması ve tedavi olarak başlanan D vitaminin uzun süreli kullanımı sonrası hipervitaminoz D tablosu ortaya çıkabilir. D vitamini fazla alımında serumda artan 25OHD VDBP üzerinden $1,25(\text{OH})_2 \text{D}'\text{yi}$ serbestleştirir. Serumda $1,25(\text{OH})_2 \text{D}'\text{nin}$ serbest formunun artışı sonucu hiperkalsemi geliştiğine inanılmaktadır. Serum 25OHD düzeyinin 150 nmol/L üzerinde olması D vitamini hipervitaminozu olarak kabul edilir (64). D vitamini intoksikasyonlarında yağ dokusunda depolanan D vitamini bazen bir yıla kadar uzayabilen yüksek 25OHD düzeylerine neden olabilmektedir. Serum 25OHD düzeyinin sürekli yüksek olması ince bağırsaktan Ca emilimini artırmakta ve kemiklerden Ca mobilizasyonu artırarak şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır. D vitamini intoksikasyonu vakalarında serum 25OHD düzeyi yüksek, serum $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ düzeyi normal veya yüksek, serum PTH düzeyi ise düşük seviyelerde olup hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri mevcuttur. Buna bağlı olarak gelişen nefrokalsinozis bazı olgularda kalıcı olabilmektedir (2).

- **İmmobilizasyon**

Spinal kord yaralanması ya da ekstremité kırığına sekonder gelişen immobilizasyon sonucu hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ortaya çıkabilir. Bu durum osteoblast aktivitesinde azalma ve osteoklast aktivitesindeki artmaya bağlı olarak gerçekleşir. Hiperkalsiüri immobilizasyonun akut döneminde gelişirken hiperkalsemi 1-3 haftalık süreçte gelişir. Etkilenen hastalar bulantı, kusma, konstipasyon, poliüri ve polidipsişikayetleri ile başvurabilir (65).

- **Granülatöz Hastalıklar**

Granülom oluşumu ile giden enfeksiyöz yada romatolojik hastalıklarda aktive makrofajlarda mevcut olan 1 alfa hidroksilaz aktivitesine bağlı olarak $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ vitamin düzeyinde artış olur. Buna bağlı olarak hiperkalsemi gelişebilir.

- **Malignite İlişkili Hiperkalsemi**

Çocuklarda çok nadir olarak gelişir. Yapılan çalışmalarda kanserli çocukların %1 inde ve lösemi, lenfoma, nöroblastom, hepatoblastom ve rabdomyosarkom seyrinde izlenebilir (66). Malignite izleminde gelişen hiperkalseminin iki sebebi vardır. Birincisi kemik dokunun tümoral doku tarafından invaze edilmesidir. İkinci

sebebe ise tümoral dokudan PTHrP salınmasıdır. PTHrP yapısal olarak PTH'ya benzer özellik gösterir ve kemik dokudan kalsiyum salınımını artırır.

- **Renal Tübüler Hastalıklar**

Distal renal tübüler asidoz; renal toplayıcı kanallarda var olan α -interkale hücrelerden H iyon salınımındaki yetersizlik sonucu oluşan metabolik asidoz, hipokalemi, hiperkalsiüri ile seyreden bir hastalıktır. İnfant ve çocukluk döneminde distal renal tübüler asidoza nadiren hiperkalsemi eşlik edebilir ve hiperkalsemi varlığında nefrokalsinozis görülme ihtimali artar. Büyüme gelişme geriliği ve metabolik asidoz ile başvuran infant olgularda akılda tutulması gereken bir tablodur (67).

Bartter Sendromu; Na/K/2Cl taşıyıcısında meydana gelen mutasyona sekonder hiperkalsiüri, metabolik alkaloz, hipokalemi ve nefrokalsinoz ile ortaya çıkan bir hastalıktır. Çocukluk yaş grubunda eşlik eden hafif- orta düzeyde hiperkalsemi görülebilir (68).

- **Diğer Nedenler**

Lityum hiperkalsemi ile ilişkilendirilen ilaçlardandır. Lityum paratiroid bez üzerinde uyarıcı etki yaparak PTH yüksekliği ve buna bağlı hiperkalsemiye sebep olur ve ilaç kullanım süresince devam eder. A vitaminin uzun süreli kullanımı osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye sebep olur. Tiyazid türevi diüretikler ise renal kalsiyum emilimini artırarak hiperkalsemiye sebep olur. Adrenal yetmezlik ve hipotiroidizm de hiperkalsemi gelişebilen endokrin bozukluklardandır.

2.10.2. Semptom ve bulgular

Hiperkalsemili hastaların klinik bulguları hastanın yaşına, hiperkalsemi derecesine ve hiperkalseminin süresine bağlı olarak farklılık gösterir. Hafif düzeyde hiperkalsemik olan hastalar çoğunlukla asemptomatiktir. Başlıca hiperkalsemi semptomları arasında; kusma, kabızlık, huzursuzluk, konfüzyon, poliüri, polidipsi ve dehidratasyon sayılabilir.

Poliüri, hiperkalsemiye sekonder gelişen ozmotik diürez, renal tübüllerde gelişen antidiüretik hormon direnci ve böbreğin konsantrasyon yeteneğinin bozulması

sonucu ortaya çıkar. Dehidratasyon gelişimi hiperkalsemiyi ağırlaştırır. Renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olması kan fosfor düzeyi yüksek olan hastalarda tübüllerde kalsiyum fosfor tuzlarının oluşmasına ve uzun dönemde nefrokalsinozis gelişmesine neden olur ve buna bağlı olarak nefrokalsinozis gelişen hastalarda hematüri, karın ağrısı gibi belirtiler görülebilir (69).

Hiperkalseminin nörolojik bulguları arasında kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinde azalma, apati, koma, konfüzyon sayılabilir.

Kalp üzerinde pozitif inotropik etki ve damar duvarında vazokonstrüksiyona sebep olması nedeniyle uzun dönemde hipertansiyon gelişebilir. Kardiak etkisine bağlı olarak EKG’deQT segmentinde kısalma görülür ve aritmi görülme riski artar. Kronik hiperkalsemide kalp kapakçıkları üzerinde kalsifikasyon izlenebilir. Cilt ve cilt altı dokuda kalsiyum fosfor birikimine bağlı olarak kaşıntı ve kalsifikasyon izlenir. Göz bulgusu olarak band keratopati izlenebilir.

İnflamatuvar hastalıklar ve malignite seyrinde ortaya çıkan 1,25(OH)₂D artışına bağlı gelişen hiperkalseminin semptomları primer hastalığın semptomları olarak düşünülebilir ve hiperkalsemi gözden kaçabilir. Sendromların parçası olarak ortaya çıkan hiperkalsemide hastalar dismorfik bulgular açısından değerlendirilmelidir.

2.10.3. Laboratuvar Değerlendirme

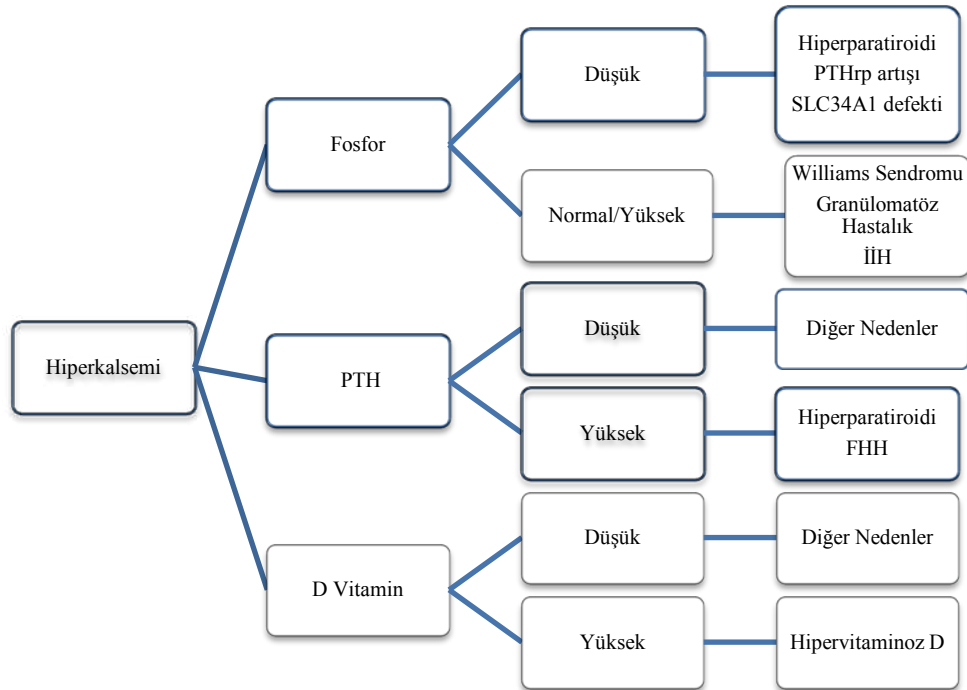
Hiperkalsemi saptanan hastada; total ve iyonize kalsiyum beraber değerlendirilmeli ve serum albumin düzeyi ölçülmelidir. Serum PTH, fosfat, magnezyum seviyesi, kan gazı, böbrek fonksiyon testleri, 25OHD seviyesi, idrar kalsiyum ve fosfor atılımı ölçülerek ayırıcı tanı yapılmalıdır. Hiperkalsemi saptanan hastada ilk ayırıcı tanı PTH düzeyine göre yapılır. Normal şartlar altında serum kalsiyum düzeyinde artış olması durumunda PTH düzeyinde baskılanma beklenir. Hiperkalsemi anında PTH düzeyi serumda ölçülemeyecek düzeye kadar düşer ancak 10 pg/ml’inin altındaki değerlerde PTH baskılı olarak kabul edilir. PTH’da baskılanma olmaması halinde PHPT ve FHH akılda tutulmalıdır.

Hiperkalsemi saptanmış bir hastada idrar kalsiyum atılımının düşük olması ailesel hiperkalsemik hipokalsiüriyi düşündürür ve anne-babanın da değerlendirilmesi gerekir.

D vitaminin fazla alımına bağlı gelişen hiperkalsemi vakalarında 25OHD düzeyi yüksek, idrar ile kalsiyum atılımı fazla ve PTH baskılanmış olarak görülür.

Kan PTH düzeyleri primer ve sekonder hiperparatiroidizm tablosunda yüksek saptanır. Hiperkalsemi tespit edilen özellikle de adolosan yaş grubu bir hastada kronik böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı gibi sekonder hiperparatiroidizme sebep olacak bir durum olmadan hiperkalsiüri ve hiperfosfatemi olması primer hiperparatiroidiyi akla getirmelidir.

Biyokimyasal olarak primer hiperparatiroidi tespit edilen hastalarda etiyolojiye yönelik sintigrafi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme paratiroid adenomunu tespit etmede yardımcı olur.



Şekil 6.Hiperkalsemi Tanı Algoritması(37)

2.10.4.Tedavi

Hiperkalsemi saptanan hastada tedavi altta yatan hastalığa ve serum kalsiyum düzeyine göre farklılık gösterir. Williams Sendromu, idiyopatik infantil hiperkalsemi gibi hafif düzeyde kalsiyum yüksekliği olan hastalarda kalsiyum içeriği düşük gıdalar ile beslenme, oral hidrasyon ve D vitamini alımının kısıtlanması yeterli olmaktadır. Orta ve ağır hiperkalsemi vakaları hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

- **Hidrasyon:** Birinci basamak tedavi olarak azalmış olan intravasküler volümü yerine koymak amacıyla serum fizyolojik ile idame sıvının iki katı olacak şekilde hidrasyon sağlanmalıdır. Hidrasyon en az 24-48 saat süre ile devam edilmeli ve glomerüler filtrasyonu artırarak kalsiyumun filtrasyonu sağlanmalıdır. Yeterli hidrasyon sağlanarak total serum kalsiyum düzeyinde 1-3 mg/dl düşüş sağlanabilmektedir.

- **Loop Diüretikler:** Böbreklerde Na/K/2Cl kanalını inhibe ederek sodyum geri emilimini ve paraselüler alandan kalsiyum alımını inhibe eder. Bu durum CaSR üzerinden hiperkalsemiye verilen fizyolojik yanıtı benzetmektedir. Hidrasyon sağlandıktan sonra furosemid 1-2 mg/kg/doz olacak şekilde günde 2-3 kez intravenöz ya da oral olarak kullanılabilir. Kronik diüretik kullanımı renal taş riskini artırdığı için uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır (70).

- **Kalsitonin:** Osteoklastik aktiviteyi ve böbreklerden kalsiyum geri emilimini baskılayarak etki gösterir. Sürekli intravenöz infüzyon ya da günlük 2-3 kez subkutan ve intramusküler olarak 1-4 ünite/kg olacak şekilde verilebilir. Etkisi kısa sürede başlar bu yüzden akut hiperkalsemi, hipervitaminoz D, immobilizasyon ve kemik rezorbsiyonun belirgin olduğu durumlarda kullanılabilir. Ancak etkiye taşiflaksi gelişme riski vardır ve bu durum uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır.

- **Bifosfanatlar:** Kemik rezorbsiyonuna osteoklastları baskılayarak engel olur. 0,5-1 mg/kg/doz olacak şekilde intravenöz yavaş infüzyon şeklinde verilir. Etkisi 2-5 gün arasında görülür. İlk doz sonrası ateş ve kemik ağrısının eşlik ettiği akut hipokalsemi görülebilir. Hiperkalsemi devam etmesi halinde tekrarlayan dozlar uygulanabilir (71).

- **Kortikosteroidler:** D vitamini oluşumunda 1 alfa hidroksilaz basamağını inhibe ederek etki gösterir. Bağırsaktan kalsiyum emilimini azaltır. 2 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda, maksimum 60 mg/gün olacak şekilde oral ya da intravenöz prednizolon ya da 10 mg/kg/gün maksimum 300 mg/gün hidrokortizon olarak uygulanır. Tedavinin birinci haftasında etki görülmeye başlanır. D vitamini intoksikasyonu, granülatöz hastalıklar ve inflamatuvar hastalıklara bağlı hiperkalsemi de kullanılabilir. Ancak hızlı kesilmesi halinde rebound hiperkalsemi gelişebileceği akılda tutulmalıdır (37). Özellikle D vitamini intoksikasyonu nedeni ile kullanıyorsa D vitamininin yağ dokuda depolanıyor oluşu ve yarı ömrü göz önünde bulundurulmalıdır.

- **Ketakonazol:** Antifungal ajan olarak kullanılmasına rağmen glukokortikoid benzeri etki göstererek 1 alfa hidroksilaz aktivitesini baskılar. 3-9 mg/kg/gün olacak şekilde günde 3 doz verilebilir.

İnfanıl idiyopatik hiperkalsemi, granülatöz hastalık ve primer hiperparatiroidi durumlarında tercih edilebilir. Karaciğer ve böbrek toksisitesi açısından takip edilmelidir (72).

- **Sinakalset:** Kalsimimetikler grubunda yer alan farmakolojik bir ajandır. CaSR üzerinden etki göstererek iyonize kalsiyuma reseptör duyarlılığını artırarak PTH üretimini baskılar. PTH fazlalığı ile ilişkili hiperkalsemi durumlarında kullanılabilir.

- **Denosumab:** Monoklonal RANKL inhibitörü olarak osteoklastlar üzerinde inhibitör etki gösterir. Dirençli hiperkalsemi, malignite ilişkili hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilir (73).

- **Diyaliz:** Tedaviye dirençli hiperkalsemi, maligniteye bağlı hiperkalsemi, altta yatan böbrek yetmezliği olan ve kalp yetmezliği olan olgularda uygulanabilir. Hemodiyaliz ya da periton diyalizi tercih edilebilir ancak diyalizat sıvısı kalsiyum içermeyecek şekilde ayarlanmalıdır.

- **Cerrahi:** Hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi vakalarında uygulanabilir. Hiperparatiroidizmin sebebine göre total, subtotal ya da kısmi olarak uygulanabilir. Paratiroidektomiye sekonder gelişebilecek aç kemik sendromuna engel olmak amacıyla D vitamini ve kalsiyum desteği kan kalsiyum düzeyi takip edilerek verilmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 01.01.2010 ile 01.01.2019 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrin Kliniği'ne başvuran ve hiperkalsemi tanısı ile yatış yapılarak etiyolojik değerlendirilmesi yapılan 0-23 yaş aralığında olan olgular alındı.

Olguların verilerine hastalıkların uluslararası istatistiksel sınıflama kodlarına ('ICD' kodu='International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems' kodu) göre tarama yapılarak ulaşıldı. ICD 10 sistemine 'E83.05 kalsiyum metabolizma bozuklukları' tanı kodu ile kayıt edilen ve hiperkalsemi nedeni ile servis yatışı yapılan hastaların hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak dosya verileri tarandı.

Olguların elektronik dosya verilerinden; başvuru yaşları, başvuru yakınmaları, özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri (doğum ağırlıkları, doğum haftası, akrabalık, aile öyküsü, ek hastalık varlığı, ilaç ve D vitamini kullanım durumları), başvurudaki fizik inceleme ve antropometrik verileri, başvuru laboratuvar verileri (kalsiyum, fosfor, albumin, kan gazı, 25OHD vitamini, 1,25(OH)₂D vitamini, PTH, spot idrar kalsiyum ve kreatin düzeyi, renal ultrasonografileri, varsa anne baba kalsiyum, PTH ve 25OHD vitamin düzeyleri), tanıları, varsa genetik inceleme sonuçları, aldıkları tedaviler, tedavi yanıtları, pediatri kliniğine başvuruları ile endokrinoloji kliniğine danışmaları arasında geçen süre, pediatri kliniğine başvuruları ile endokrinoloji kliniğine danışmaları arasında gecikme varsa nedeni kayıt edilmiştir.

Kliniğimizde antropometrik ölçümler yapılırken bu konuda deneyimli personel ve ölçüm için uygun cihazlar kullanılmaktadır. Ağırlık ölçümleri; elektronik 50 grama duyarlı, Seca© marka dijital tartı aleti ile yapılmaktadır. Ölçüm sırasında hastaların sabah saatlerinde beslenme öncesi ve olabildiği kadar ince kıyafetler ile olması hedeflenmektedir. Ölçümler kilogram (kg) cinsinden kaydedilmektedir ve her poliklinik kontrolünde tekrarlanmakta ve kayıt altına alınmaktadır.

Boy ölçümü; Seca© marka dijital boy ölçüm cihazı ile ayakkabısız vaziyette, dik pozisyonda baş arkası, sırt, kalça ve topukların cihaza yaslanması sağlanır ve boy ölçerin aparatı başın verteksi üzerine indirilerek, santimetre cinsinden ölçüm yapılmaktadır.

Vücut kitle indeksi(VKİ); ölçülen vücut ağırlığının kg olarak, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmaktadır.

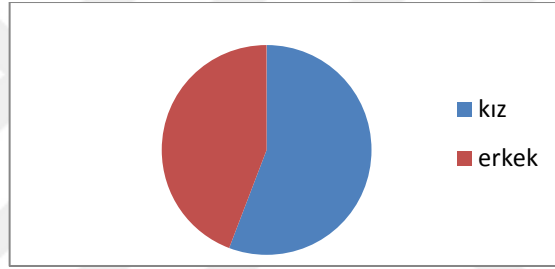
Elde edilen veriler Neyzi ve arkadaşları tarafından yayınlanan Türk çocuklarının normal büyüme referans değerleri kullanılarak değerlendirilmiştir (74).



4.BULGULAR

4.1.TÜM POPÜLASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

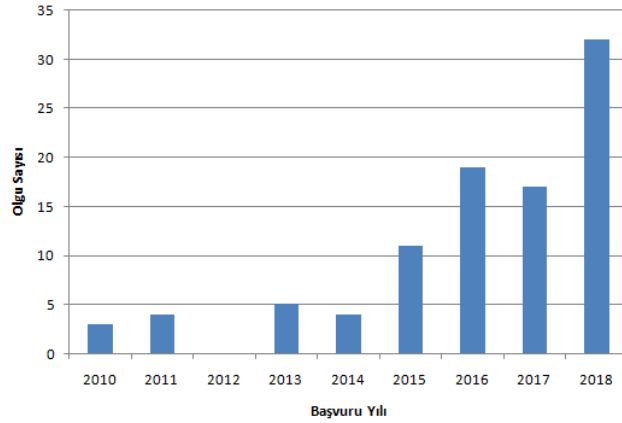
4.1.1Olguların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri: Çalışmaya hiperkalsemi nedeni ile endokrinoloji kliniğinde yatarak takip ve tedavisi düzenlenen 95 olgu dahil oldu. Çalışma süresince hiperkalsemi nedeni ile yatırılarak izlenen olgular, endokrinoloji kliniğinde yatırılarak takip ve tedavisi düzenlenen olguların %1,5 kadarını oluşturuyor idi. Olguların başvuru yaşları ortalama $2,1\pm 4,2$ yıl (10 gün-17,5 yıl) idi. Başvuru anında olguların %71,6'sı (n=68) infant dönemde, %11,6'sı (n=11) yenidoğan döneminde, %9,5'i (n=9) adolesan dönemde, %7,4'ü (n=7) çocukluk döneminde idi. Olguların %55,8'i (n=53) kız, %44,2'si (n=42) erkek idi. Olguların cinsiyet dağılımları Şekil 1 'de verilmiştir.



Şekil 7.Olguların cinsiyet dağılımı

4.1.2.Olguların Öz ve Soygeçmiş Özellikleri: Olguların ortalama doğum haftaları; $37\pm 2,5$ (25-41) hafta idi. Olguların %13,7'si (n=13) prematur doğum öyküsüne sahipken, diğerleri term doğum öyküsüne sahip idi. Ortalama doğum ağırlıkları; 2980 ± 569 (790-4300) gram olduğu, %15,8'inin (n=15) düşük doğum ağırlıklı (<2500gram), diğerlerinin normal doğum ağırlıklı olduğu saptandı.

4.1.3.Olguların Başvuru Yıllarına Göre Dağılımı: Olguların %33,7'sinin (n=32) 2018 yılında başvurduğu, %20'sinin (n=19) 2016 yılında, %17,9'unun (n=17) 2017 yılında başvurduğu tespit edilmiştir. Diğer olguların başvuru yılları Şekil 8'de sunulmuştur.



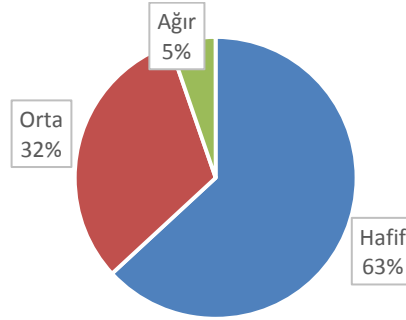
Şekil 8.Hiperkalsemi olgularının başvuru yıllarına göre dağılım grafiği

4.1.4.Olguların Endokrinoloji Kliniğine Yönlendirilme Süresi: Olguların hastanemize başvuru zamanı ve endokrinoloji kliniğine yönlendirilme zamanı arasında geçen sürenin ortalama; $2\pm 3,5$ (0-18) gün olduğu görüldü. Olguların hiperkalsemi şiddeti arttıkça endokrinoloji kliniğine yönlendirilmesine kadar geçen süresinin kısaldığı tespit edildi.

4.1.5.Olguların Tanı Dağılımı: Olguların %12,6'sı (n=12) hiperparatiroidizm [%66,4'ü (n=8) paratiroid adenomu,%16,6'sı (n=2) primer hiperparatiroidizm, %8,3'ü (n=1) CaSR homozigot inaktive edici mutasyona sekonder ciddi neonatal hiperparatiroidizm, %8,3'ü (n=1) paratiroid karsinomu], %9,5'i (n=9) D vitamin intoksikasyonu, %6,3'ü (n=6) dehidratasyona sekonder geçici hiperkalsemi, %5,3'ü (n=5) subkutan yağ nekrozu, %5,3'ü (n=5) CaSR mutasyonuna sekonder familial hipokalsiürik hiperkalsemi, %3,2(n=3) Cyp24A1 ve SLC34A1 mutasyonuna sekonder idiyopatik infantil hiperkalsemi, %1,1'i (n=1) Williams Sendromuna sekonder hiperkalsemi, %1,1'i (n=1) PsödoBartter Sendromuna sekonder hiperkalsemi, %1,1'i (n=1) distal renal tübüler asidoza sekonder hiperkalsemi, %1,1'i(n=1) hipofosfatazyaya sekonder hiperkalsemi ile izlenmiştir. Olguların %53,7'si (n=51) klinik, laboratuvar ve genetik incelemeler ile nihai tanısı belirlenememiş olgular idi.

4.1.6.Olguların Hiperkalsemi Şiddetine Göre Dağılımı: Olgular hiperkalsemi şiddetine göre sınıflandırıldığında; %63,2'sinin (n=60) hafif hiperkalsemi, %31,6'sının (n=30) orta düzey hiperkalsemi, %5,3'ünün (n=5) ağır

hiperkalsemidüzeyinde olduğu tespit edildi. Olguların hiperkalsemi şiddetine göre dağılımı Şekil 9’da sunulmuştur.



Şekil 9.Olguların hiperkalsemi şiddetine göre dağılım grafiği

Olguların yaş grubuna göre hiperkalsemi şiddeti değerlendirildiğinde yenidoğan döneminde başvuran olguların %75’i (n=6), infant dönemde başvuran olguların %64,7’si (n=46), çocukluk döneminde başvuran olguların %57,1’i (n=4), adolesan dönemde başvuran olguların %44,4’ü (n=4) hafif hiperkalsemi düzeyinde danışıldığı saptandı. Çocuk ve adolesan yaş grubunda ağır hiperkalsemi düzeyinde danışılan olgu yok idi. Hiperkalsemi şiddetinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4.Hiperkalsemi şiddetinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Hiperkalsemi Şiddeti		
	Hafif n (%)	Orta n (%)	Ağır n (%)
Yenidoğan Dönemi	6(75)	1(12,5)	1(12,5)
İnfant Dönemi	46(64,7)	21(29,5)	4(5,8)
Çocukluk Dönemi	4(57,1)	3(42,9)	-
Adolesan Dönemi	4(44,4)	5(55,6)	-

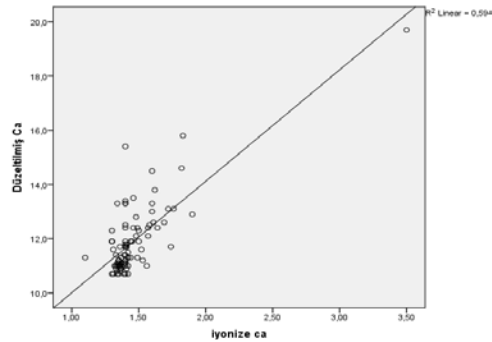
4.1.7.Olguların Başvuru Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi: Tüm olguların başvuru anında serum kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyine göre hiperkalsemik olduğu görüldü. Albumine göre düzeltilmiş kalsiyum hesaplanan olguların düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyine göre %97’sinin (n=92)

hiperkalsemik olduğu tespit edildi. Tüm olguların başvuru anında ortalama serum kalsiyum; $12 \pm 1,2$ (11-19,4) mg/dl, albumin; $4,1 \pm 0,6$ (2,1-5,2) g/dl, iyonize kalsiyum; $1,4 \pm 0,2$ (1,1-3,5) mmol/l, düzeltilmiş kalsiyum; $11,8 \pm 1,3$ (10,4-19,7) mg/dl, fosfor; $5,1 \pm 1,2$ (3,0-7,5) mg/dl idi ve diğer başvuru laboratuvar verileri Tablo 5’te sunuldu.

Tablo 5.Olguların başvuru laboratuvar verileri

Laboratuvar değerleri	Ortalama $\pm$ SD (Aralık)
Kalsiyum (mg/dl)	$12 \pm 1,2$ (11-19,4)
Albumin (g/dl)	$4,1 \pm 0,6$ (2,1-5,2)
İyonize Kalsiyum (mmol/l)	$1,4 \pm 0,2$ (1,1-3,5)
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	$11,8 \pm 1,3$ (10,7-19,7)
Fosfor (mg/dl)	$5,1 \pm 1,2$ (3,0-7,5)
PTH (pg/ml)	90 ± 272 (1,5-1900)
25OHD (ng/ml)	40 ± 44 (2,9-266)

Olguların serum albumine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ile iyonize kalsiyum arasında korelasyon saptandı ($p < 0,05$, $r = 0,77$). Korelasyon grafiği Şekil 10’da sunulmuştur.



Şekil 10. Tüm olguların albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum korelasyon grafiği

4.2.OLGULARIN TANI GRUPLARINA GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1. Hiperparatiroidizm Olgularının Değerlendirilmesi:

Hiperparatiroidizm nedeni ile 12 olgu izlendi. Olguların %66,4'ü (n=8) paratiroid adenomu, %16,6'sı (n=2) primer hiperparatiroidi, %8,3'ü (n=1) CaSR homozigot inaktive edici mutasyona sekonder ciddi neonatal hiperparatiroidizm, %8,3'ü (n=1) paratiroid karsinomu tanıları ile takip edildi.

4.2.2.Hiperparatiroidizm Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı: Olguların ortalama başvuru yaşları 11,3±4,9 yıl (15 gün-17,5 yıl) ve %66,7'sinin (n=8) adolesan dönemde, %25'inin (n=4) çocukluk döneminde, %8,3'ünün (n=1) yenidoğan döneminde olduğu görüldü. Olguların %75'i (n=9) kız, %25'i (n=3) erkek idi.

4.2.3. Hiperparatiroidizm Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri: Olguların ortalama doğum haftası; 38±1,2 (38-40) hafta, ortalama doğum ağırlığı; 3100±210 (2600-3500) gram idi. Çocuk ve adolesan gruptaki olgular yaşına uygun diyet ile beslenmekte iken yenidoğan dönemindeki bir olgu anne sütü ile besleniyor ve olguların tamamı D vitamini kullanmıyor idi. Olguların %33,3'nün (n=4) eşlik eden ek hastalığı vardı, %16,6'sinin (n=2)'sının obsesif kompulsif bozukluk, %8,3'nün (n=1) renal taş, %8,3 (n=1)'nün mental motor retardasyon tanısı vardı. Olguların %25,3'nün (n=3) ilaç kullanım öyküsü vardı. Olguların %16,6'sının (n=2) obsesif kompulsif bozukluk tanısı ile fluoksetin kullandığı, bir olgunun karın ağrısı nedeni ile başvurduğu dış merkezde yapılan renal ultrasonda renal taş saptanarak Scholl solüsyonu başlandığı öğrenildi. Olguların %25'nin (n=3) anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği, %25'nin (n=3) ailede renal taş öyküsü var idi.

4.2.4. Hiperparatiroidizm Olgularının Başvuru Yakınmaları: Olguların %91,7'sinin (n=11) semptomatik olduğu öğrenildi. Olguların %33,3'ü (n=4) vücut farklı kısımlarında ağrı şikayeti (karın ağrısı, baş ağrısı, eklem ağrısı), %25'i (n=3) büyüme gelişme geriliği nedeni ile getirildiği sırada, bir olgunun da rutin kontrol sırasında hiperkalsemi saptandığı öğrenildi. Diğer olguların başvuru yakınmaları arasında burun kanaması, hematüri, kabızlık ve femur kırığı var idi. Olgu 1'in daha önce D vitamin eksikliği ve rikets nedeni ile yönlendirildiği ve o dönemde

hipokalsemik olduğu D vitamin replasmanı sonrası PTH yüksekliğinin devam ettiği ve hiperkalsemi geliştiği öğrenildi.

4.2.5. Hiperparatiroidizm Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları: Olguların başvuru anındaki antropometrik ölçümlerinde ortalama vücut ağırlığı sd; $-0,9 \pm 1,2$ [(-2,5)-(1,3)], ortalama boy sd; $-0,7 \pm 1,6$ [(-3,7)-(1)], ortalama vücut kitle indeksi sd; $1 \pm 1,7$ [(-2,5)-(1,8)] idi. Olguların %66,7'sinde (n=8) geliş fizik muayene bulgusu normal, %8,3'ünde (n=1) 2/6 şiddetinde kardiyak üfürüm, %16,7'sinde (n=2) kemik deformitesi (X bine deformitesi, femur kırığı), %8,3'ünde (n=1) tiroid dokusunda nodüler lezyon vardı.

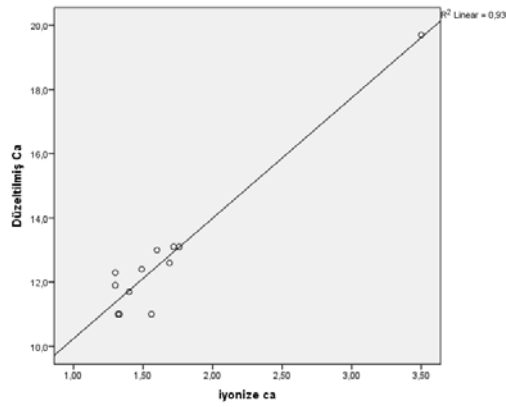
4.2.6. Hiperparatiroidizm Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri: Olguların başvuru anında ortalama kalsiyum; $13 \pm 2,1$ mg/dl, iyonize kalsiyum; $1,66 \pm 0,6$ mmol/l, fosfor; $3,6 \pm 0,4$ mg/dl, albumin; $4,2 \pm 0,4$ g/dl, PTH düzeyi; 552 ± 598 (93-1900) pg/ml idi. Diğer laboratuvar verileri Tablo 6'da sunulmuştur. Olguların tamamının kan gazı normal saptandı.

Tablo 6.Hiperparatiroidizm ile takip edilen olguların laboratuvar verileri

Laboratuvar değerleri	Ortalama $\pm$ SD (Aralık)
Kalsiyum (mg/dl)	$13,0 \pm 2,1$ (11-19,4)
Albumin(g/dl)	$4,2 \pm 0,4$ (3,6-4,9)
İyonize Kalsiyum (mmol/l)	$1,66 \pm 0,6$ (1,30-3,50)
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	$12,7 \pm 2,3$ (11-19,7)
Fosfor (mg/dl)	$3,6 \pm 0,4$ (3-4,2)
PTH (pg/ml)	552 ± 598 (93-1900)
25OHD (ng/ml)	$16,7 \pm 13,5$ (4-50)

Başvuru anında hiperparatiroidizme sekonder hiperkalsemi olgularının %58,3'ü (n=7) orta düzey hiperkalsemi, %33,3'ü (n=4) hafif hiperkalsemi, %8,3'ü (n=1) ağır hiperkalsemi tablosunda idi.

Hiperparatiroidizm olgularının serum düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri arasında korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=0,96$). Korelasyon grafiği Şekil 11'de sunulmuştur.



Şekil 11.Hiperparatiroidizm olgularında düzeltilmiş kalsiyum iyonize kalsiyum korelasyon grafiği

4.2.7. Ek Tetkikler: Paratiroid ultrasonografisi yapılan 12 olgudan dokuzunda farklı büyüklüklerde tiroid dokusu içerisinde hipoekoik-noduler vasıflı lezyonlar tespit edildi. Üç olgunun paratiroid ultrasonu normal sonuçlandı. Olgulara bir sonraki aşamada paratiroid sintigrafisi çekildi. Dokuz olguda adenom ile uyumlu olabilecek paratiroid dokusu içerisinde aktivite artışı gösteren lezyonlar tespit edilir iken üç olguda paratiroid dokusunda yada ektopik yerleşimli herhangi bir alanda aktivite artışı tespit edilmediği görüldü.

Olguların %66,7'sinin (n=8) renal ultrason sonucu normal iken, %25'inde (n=3) nefrokalsinozis ve %8,3'ünde (n=1) bifid pelvis bulgusu olduğu görüldü. Daha önce dış merkezde yapılan renal ultrasonda nefrolitiazis saptanan ve Scholl solüsyonu kullanmakta olan olgunun taş görünümünün gerilediği görüldü.

4.2.8. Hiperparatiroidizm Olgularının Tedavi Verileri: Olguların ortalama yatış süresi 20 ± 17 (8-70) gün, ortalama intravenöz hidrasyon süresi $8\pm5,3$ (3-24) gün, ortalama furosemid uygulama süresi $9\pm5,7$ (5-24) gün, ortalama metilprednizolon

uygulama süresi $16\pm13(3-30)$ gün olarak tespit edildi. Olguların %66,6'sına (n=8) operasyon öncesi intravenöz pamidronat tedavisi uygulanmış olup ortanca pamidronat uygulama sayısı 1,5 (1-6) idi. Olguların %33,2'sine (n=4) ek olarak sinakalset (kalsimimetik) tedavisi uygulandığı öğrenildi.

Tedavi sonrası kalsiyum düzeyleri ortalama $10\pm0,5(9,7-11,3)$ mg/dl olarak görüldü. Olguların %50'sinde (n=6) medikal tedavi sonrası normokalsemi sağlanmış iken %50'sinde hafif düzeyde hiperkalsemi devam ettiği öğrenildi.

Sintigrafide adenom ile uyumlu bulgu tespit edilen dokuz olgu ve tüm medikal tedaviye rağmen hiperkalsemisi devam eden bir neonatal ciddi hiperparatiroidizm olgusuna paratiroid cerrahisi uygulandı. Olguların sekizine adenom eksizyonu, ciddi neonatal hiperparatiroidizm tanısı olan bir olguya total paratiroidektomi, paratiroidektomi yapılarak patolojide karsinom saptanan bir olguya ise ilk operasyondan bir ay sonra tamamlayıcı total tiroidektomi uygulandı.

Olguların medikal tedavi ile cerrahi yapılması arasında geçen ortalama süre; $35\pm28(15-108)$ gün olarak tespit edildi.

4.2.9. Hiperparatiroidizm Olgularının Patoloji Bulguları: Cerrahi uygulanan 10 olgunun postoperatif patoloji raporunun sekizinin paratiroid adenomu, birinin paratiroid karsinomu, ciddi neonatal hiperparatiroidizm nedeniyle takip edilen olguya ait olan patoloji raporunun ise hiperplazik paratiroid dokusu ile uyumlu olduğu görüldü.

4.2.10. Genetik İnceleme: Neonatal ciddi hiperparatiroidizm tanısı ile takip edilen olgunun anne-baba kalsiyum düzeylerinde babada hiperkalsemi (11,2mg/dl) saptanması üzerine etiyolojiye yönelik gönderilen CaSR gen analizinde homozigot inaktive edici mutasyon saptanır iken anne ve babadan gönderilen genetik incelemede her iki bireyde de CaSR heterozigot mutasyon tespit edildi. Primer hiperparatiroidi tanısı alan diğer olgudan gönderilen CaSR gen analizi normal olarak sonuçlandı. Paratiroid adenomu tanısı alan bir hastanın ailede tiroid cerrahisi geçirme öyküsü olması nedeni ile MEN 1 ekartasyonu için gönderilen menin gen analizi normal olarak sonuçlandı. Olguların başvuru ve klinik özellikleri Tablo 7'de, izlem, tedavi ve genetik değerlendirmeleri Tablo 8'de sunulmuştur.

Tablo 7.Hiperparatiroidizm olgularının başvuru ve klinik özellikleri

Olgular	Yaş (yıl) / Cinsiyet	Başvuru Yakınması	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Albumin (g/dl)	iCa (mmol/l)	PTH (pg/ml)
1	15 / E	Büyüme Geriliği	11	4,2	4	1,32	1900
2	7 / E	Burun Kanaması	12,8	3	4,2	1,69	196
3	13,5 / K	Eklem Ağrısı	13,3	3,3	4,3	1,6	268
4	16 / K	Rutin Kontrol	12	3,3	3,6	1,3	316
5	11 / K	Hematüri	11,8	3,9	4,1	1,4	265
6	8 / K	Karın Ağrısı	12,4	4,1	4,6	1,3	238
7	17,5 / K	Femur Kırığı	13,5	3	4,4	1,76	682
8	16,3 / K	Baş Ağrısı	11,8	3,5	4,9	1,56	137
9	12 / K	Büyüme Geriliği	12,8	3,9	4,5	1,49	892
10	15 gün / E	Kabızlık	19,4	3,3	3,6	3,5	1536
11	9 / K	Büyüme Gelişme Geriliği	11,4	3,6	5,2	1,33	108
12	10,5 / K	Karın Ağrısı	13,5	3,6	4,4	1,72	93

Tablo 8.Hiperparatiroidizm olgularının klinik izlem ve tedavi verileri

Olgular	Sintigrafi	Tedavi	Cerahi	Pataloji	Genetik
1	Adenom	Hidrasyon	Adenom Eksizyonu	Adenom	-
2	Adenom	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat	Adenom Eksizyonu	Adenom	-
3	Adenom	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat	Adenom Eksizyonu	Adenom	-
4	Adenom	Hidrasyon, Furosemid, Pamidronat	Adenom Eksizyonu	Adenom	-
5	Adenom	Hidrasyon	Adenom Eksizyonu	Adenom	-
6	Normal	Hidrasyon, Furosemid, Pamidronat, Sinekalset	Adenom Eksizyonu	Adenom	Menin: Normal
7	Adenom	Hidrasyon, Furosemid, Pamidronat	Adenom Eksizyonu	Adenom	-
8	Adenom	Hidrasyon	Adenom Eksizyonu	Adenom	-
9	Adenom	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat	Total Tiroidektomi	Paratiroid Karsinomu	-
10	Normal	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat, Sinakalset	Paratiroidektomi	Hiperplazik Paratiroid Dokusu	CaSR: Homozigot Mutant (c.1630C>T)
11	Normal	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Sinakalset	-	-	-
12	Normal	Hidrasyon, Furosemid, Pamidronat, Sinakalset	-	-	CaSR: Normal

4.3.D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Değerlendirilmesi:

D vitamini intoksikasyonu nedeni ile dokuz olgu izlendi.

4.3.1. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı: Olguların başvuru yaşları ortalama; $8\pm5,4(2-17)$ ay olduğu ve olguların tamamının başvuru anında infant dönemde olduğu görüldü. Olguların %55,6'sı (n=5) kız, %44,4'ü (n=4)erkek idi.

4.3.2. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri:

Olguların ortalama doğum haftası; $36\pm4,1(30-40)$ hafta, ortalama doğum ağırlığı; $2684 \pm 888(1520-4300)$ gram idi. Olguların %33,3'ünde (n=3) prematürite, %33,3'ünde (n=3) düşük doğum ağırlığı ile doğum öyküsü olduğu öğrenildi. Prematür doğum öyküsü olan iki olgu kardeş olgu idi. Bir olgu hipotonisite nedeni ile başvurduğu dış merkezde doktor önerisi ile diğer olgularda aile tarafından büyüme gelişmesine destek olmak amacıyla D vitamin ampul formundan farklı zamanlarda tekrarlayan dozlarda verilme öyküsü olduğu tespit edildi. Olguların D vitamin alımı ile hastane başvuru arasında ortalama 1 ay olduğu tespit edildi. Olguların %55,5'i(n=5) anne sütü ve mama desteği alırken, %45,5'i(n=4) yalnızca anne sütü ile besleniyor idi. Olguların %77,7'sinde (n=8) eşlik eden ek hastalık mevcuttu. Bunlar arasında hipotonisite, bilateral hidronefroz, trombositoz ve anemi vardı. Hiçbir olgunun kronik ilaç kullanım öyküsü olmadığı öğrenildi. Olguların %44,4'ünün (n=4) anne baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu ve %22,2'sinin (n=2) ailede renal taş öyküsü olduğu öğrenildi.

4.3.3. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru

Fizik Muayene Bulguları: Olguların başvuru anında ortalama vücut ağırlığı sd; $-1,5\pm2,3[(-5,4)-(1,46)]$, ortalama boy sd; $1,2\pm1,4[(-4)-(1)]$, ortalama vücut kitle indeksi sd; $-1,7\pm2,4[(-6)-(2,7)]$ idi. Olguların başvuru anında yapılan fizik muayenelerinde; %44,4'ünün (n=4) normal, %33,3'ünde (n=3) 1-2/6 şiddetinde kardiyak üfürüm, %22,2'sinde (n=2) aksiyal hipotoni olduğu öğrenildi.

4.3.4. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Başvuru Yakınmaları:

%33,3'ünün (n=3) rutin poliklinik kontrolü sırasında hiperkalsemisaptanmış iken, %33,3'ü (n=3) büyüme geriliği, %22,2'si (n=2) kabızlık, %11,1'i (n=1) huzursuzluk şikayeti ile getirildiği sırada hiperkalsemi saptandığı öğrenildi.

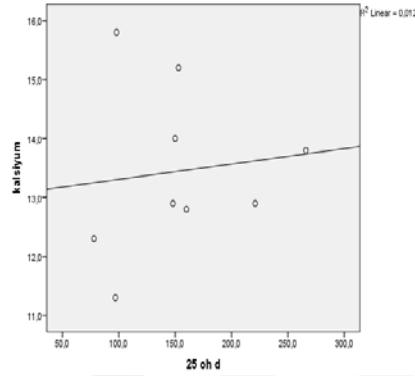
4.3.5. D Vitamin İntoksikasyonu Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri:

Olguların %55'i başvuru anında orta düzey hiperkalsemi, %33,3'ü ağır hiperkalsemi, %11,1'i hafif hiperkalsemi düzeyinde tespit edilmiş idi. Ortalama kalsiyum; $13,4 \pm 1,4$ (11,3-15,8) mg/dl, ortalama fosfor; $4,6 \pm 0,9$ (3,2-6,2) mg/dl, ortalama albumin; $4 \pm 0,5$ (3,3-5,2) g/dl, ortalama iyonize kalsiyum; $1,5 \pm 0,19$ (1,40-1,90) mmol/l, ortalama 25OHD vitamin; 152 ± 60 (78-266) ng/ml, ortalama $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamin; 102 ± 37 (59-177) pg/ml idi. Diğer laboratuvar verileri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9.D vitamin intoksikasyonu olan olguların başvuru laboratuvar verileri

Laboratuvar değerleri	Ortalama $\pm$ SD (Aralık)
Kalsiyum (mg/dl)	$13,4 \pm 1,4$ (11,3-15,8)
Albumin(g/dl)	$4 \pm 0,5$ (3,3-5,2)
İyonize Kalsiyum (mmol/l)	$1,5 \pm 0,19$ (1,40-1,90)
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	$13,3 \pm 1,5$ (11,3-15,8)
Fosfor (mg/dl)	$4,6 \pm 0,9$ (3,2-6,2)
PTH (pg/ml)	$3,9 \pm 3,7$ (1,5-12)
25OHD (ng/ml)	152 ± 60 (78-266)
$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (pg/ml)	102 ± 37 (59-177)

Olguların serum 25OHD vitamin düzeyi ve serum kalsiyum düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,11$, $r=0,77$). Korelasyon grafiği Şekil 12’de sunulmuştur.



Şekil 12. D vitamini intoksikasyon olgularında serum kalsiyum - 25OHD vitamin korelasyon grafiği

4.3.6. Ek Tetkikler: Olguların renal ultrason bulguları incelendiğinde; %22,2’sinde ($n=2$) normal saptanır iken, %55,5’inde ($n=5$) nefrokalsinozis, %11,1’inde ($n=1$) kristoloid, %11,1’inde ($n=1$) bilateral grade 2 hidronefroz tespit edildi. Olguların ekokardiyografi bulgularının 77,7’si ($n=7$) normal, %11,1’inde ($n=1$) patent foramen ovale (PFO), %11,1’inde ($n=1$) dilate kardiyomiyopati saptandığı görüldü.

Hipotoni ve nöromotor gelişme geriliği olan, ekokardiyografide dilate kardiyomiyopati ve idararda sistüniri saptanan olgudan öncelikli gönderilen Prader Willi gen analizi normal olarak sonuçlanmış olup olgunun metabolizma takiplerinde hipotoni sistinüri sendromu tanısı aldığı öğrenildi.

4.3.7. D Vitamini İntoksikasyonu Olgularının Tedavi Verileri: Olguların ortalama yatış süresi 11 ± 8 (3-30) gün, intravenöz hidrasyon süresi ortalama; 6 ± 3 (3-14)gün, furosemid verilme süresi ortalama; 6 ± 3 (3-14) gün, metilprednizolon verilme süresi ortalama; $6 \pm 2,8$ (3-10) gün, pamidronat uygulama sayısı ortanca; 1 (1-5) idi. Olguların tedavi sonrası ortalama kalsiyum düzeyleri; $10 \pm 0,6$ (9-11,2) mg/dl olarak tespit edildi. Tedavi sonrası %36,4 ($n=4$) oranında normokalsemi sağlanır iken, %63,6 ($n=7$) oranında orta düzeyde hiperkalsemi devam etmekte idi.

Tablo 10.D vitamin intoksikasyon olgularının klinik izlem ve tedavi verileri

Olgular	Yaş (ay)/ Cinsiyet	D vitamin Dozu (ünite) Alım Zamanı	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Albumin (g/dl)	iCa (mmol/l)	PTH (pg/ml)	25OHD vitamin (ng/ml)	Tedavi
1	2 / E	150.000 1 ay önce	15,2	5,2	3,7	1,4	<3	153	Hidrasyon, Furosemid, Pamidronat
2	8 / E	300.000 2 hafta önce	12,8	4,7	4,4	1,57	12,6	160	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat
3	8 / E	300.000 2 ay önce	14	3,2	3,3	1,6	1,6	150	Hidrasyon, Furosemid
4	3 / E	150.000 1 ay önce	11,3	4	3,9	1,42	7,4	97	Hidrasyon
5*	16 / K	300.000 2 hafta önce	12,9	6,2	3,9	1,9	<2,5	221	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat
6*	16 / K	300.000 2 hafta önce	13,8	4,9	3,9	1,62	<2,5	266	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat
7	6 / K	300.000 1 ay önce	15,8	3,5	4	1,83	<2,5	98	Hidrasyon, Furosemid
8	11 / K	600.000 1 ay önce	12,9	4,1	5,2	1,4	4,5	148	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon
9	4 / K	450.000 2 ay önce	12,3	4,5	3,7	1,4	3	78	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat

*Kardeş olgular

4.4.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Değerlendirilmesi: Dehidratasyona sekonder gelişen geçici hiperkalsemi tanısı ile altı olgu izlendi.

4.4.1.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı: Olguların başvuru yaşı ortalama; $4,7 \pm 6,5$ (0,7-18) ay ve olguların tamamı infant yaş grupta olduğu görüldü. Olguların tamamının cinsiyeti kız idi.

4.4.2.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri: Olguların ortalama doğum haftası; 37 ± 2 (34-41) hafta ve bir olgunun prematurite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü olduğu dosya verilerinden öğrenildi. Olguların ortalama doğum ağırlığı; 2696 ± 659 (1450-3170) gram idi. Olguların %66,6'sının (n=4) düzenli olarak 400 ünite D vitamin kullanımı olduğu ve anne sütü ile beslendiği tespit edildi. Olguların %50'sinde (n=3) eşlik eden ek hastalık vardı. Bunlar; anemi, büyüme gelişme geriliği ve aort stenozu idi. Yalnızca aort stenozu olan hastanın ilaç kullanım (aldactazid) öyküsü vardı.

Olguların %16,7' sinde (n=1) anne –baba arasında birinci derece kuzen evliliği ve ailede renal taş öyküsü vardı.

4.4.3. Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları: Olguların %50'sinin (n=3) kusma, %50'sinin (n=3) beslenmede azalma nedeni getirildiği sırada hiperkalsemi saptandığı öğrenildi. Bir olgunun kusma şikayetinin anne tarafından yanlılıkla ada çayı yağı içirildikten sonra başladığı ve bu sebeple başvuru yaptığı öğrenildi.

4.4.4.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları: Başvuru anında olguların ortalama vücut ağırlığı sd; $-0,7 \pm 1,5$ [(-2,8)-(0,8)], ortalama boy sd; $-1,2 \pm 1,3$ [(-3,9)-(-0,1)], ortalama vücut kitle indeksi sd; $-1 \pm 1,4$ [(-3,9)-(-0,1)] sd olarak görüldü. Olguların tamamında hafif derecede dehidratasyon bulguları mevcut ve %16,7'sinde (n=1) ek olarak 1/6 şiddetinde kardiyak üfürüm vardı.

4.4.5. Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri: Ortalama serum kalsiyum; $11,8 \pm 0,8$ (11-13) mg/dl, fosfor; $5,2 \pm 1,2$ (3,2-6,9) mg/dl, albumin; $4 \pm 0,9$ (2,4-4,8) g/dl, iyonize kalsiyum; $1,4 \pm 0,04$

(1,31-1,42) mmol/l, PTH; 15±20 (2-55) pg/ml, 25OHD vitamin; 35 ±19,1 (20-61) ng/ml, idrar kalsiyum/kreatinin; 0,79±0,61 (0,2-2,5) idi. Diğer Laboratuvar verileri Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablo 11.Dehidratasyona sekonder gelişen hiperkalsemi olgularının laboratuvar verileri

Laboratuvar değerleri	Ortalama±SD (Aralık)
Kalsiyum (mg/dl)	11,8±0,8 (11-13)
Albumin(g/dl)	4±0,9 (2,4-4,8)
İyonize Kalsiyum (mmol/l)	1,4±0,04 (1,31-1,42)
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	11,7±0,9 (10,7-13,3)
Fosfor (mg/dl)	5,2±1,2 (3,2-6,9)
PTH (pg/ml)	15±20 (2-55)
25OHD (ng/ml)	40±17 (20-61)
İdrar kalsiyum/kreatinin	0,98±0,79 (0,2-2,5)

4.4.6. Ek Tetkikler: Renal ultrason bulgularının %50 (n=3)’si normal, olguların %16,7’sinde (n=1) nefrokalsinozis, %33,2’sinde (n=2) kaliektazi ve ektopik yerleşimli böbrek olduğu tespit edildi. Olguların %50’sinin (n=3) ekokardiyografi bulguları normal, %50’sinde (n=3) ise atrial septal defekt (ASD), aort stenozu ve septal hipertrofi bulguları mevcut idi.

4.4.7.Dehidratasyona Sekonder Geçici Hiperkalsemi Olgularının Tedavi Verileri: Olguların ortalama yatış süresi; 3±1,8 (2-7) gün idi. Olguların tamamına intravenöz hidrasyon tedavisi uygulanmış ve ortalama hidrasyon süresi; 2±0,5 (2-3) gün idi. Olguların %33,3’üne (n=2) hidrasyon tedavisine ek olarak furosemid

tedavisi eklendiği saptandı. Olguların tedavi sonrası kalsiyum düzeyi ortalama $10\pm0,2$ (9,8-10,4) mg/dl idi. Olguların tamamında hidrasyon tedavisi kesildikten sonra bakılan kalsiyum düzeylerinin normal aralıkta olduğu görüldü.

Olguların başvuru anında tekrarlayan kusma ve beslenme isteğinde azalma olması, intravenöz sıvı tedavisi ile klinik durumlarının ve hiperkalseminin düzelmesi, tekrarlayan poliklinik kontrolleri sırasında hiperkalseminin tekrar saptanmaması, klinik laboratuvar verilerinde hiperkalsemiye yol açabilecek ek patoloji saptanmaması nedeni ile başvuru anındaki hiperkalseminin dehidratasyona sekonder geliştiği düşünülmüş olup genetik inceleme ve ileri tetkik planlanmadı.

4.5. Subkutan Yağ Nekrozu Tanılı Olguların Değerlendirilmesi

Subkutan yağ nekrozuna sekonder hiperkalsemi tanısı ile beş olgu izlendiği belirlendi.

4.5.1. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı: Olguların başvuru yaşı ortalama; $18\pm8,1$ (10-27) gün idi ve olguların tamamının yenidoğan döneminde olduğu görüldü. Olguların %60'ı (n=3) kız , %40'ı (n=2) erkek idi.

4.5.2. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri: Olguların ortalama doğum haftası; $37\pm1,1$ (36-39) hafta ve doğum ağırlığı; 3346 ± 347 (2850-3780) gram idi. Bir olgunun prematürite öyküsü ve düşük doğum ağırlığı öyküsü var iken tüm olgular normal doğum ağırlıklı idi. Olguların tamamının doğumdan sonra yenidoğan yoğun bakım ünitesinde hipoksi ilişkili sebepler ile yatış öyküsünün olduğu dört olguya hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile hipotermi tedavisi uygulandığı, bir olgunun da mekonyum aspirasyon sendromu ve solunum sıkıntısı nedeniyle yatışı olduğu öğrenildi. Olguların üçü düzenli olarak 400 ünite D vitamini kullanıyor, üçü yalnız anne sütü ile besleniyor iken iki olgu anne sütü ve mama ile besleniyor idi. Olguların anne baba arasında akrabalık öyküsü yada ailede renal taş öyküsü olmadığı öğrenildi. Bir olgu eşlik eden portal ven trombozu nedeni ile enoksaparin kullanıyor, iki olgu yenidoğan dönemindeki hipoksik iskemik etkilenebilirliğe bağlı görülen nöbet nedeniyle topiramet ve levetresetam kullanıyor idi.

4.5.3. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Başvuru Yakınmaları: Olguların üçünün hipotermi tedavisi sonrası izlemlerinde, bir olgunun solunum sıkıntısı nedeni

ile bir olgunun ateş şikayeti ile getirildiği sırada değerlendirilme sonrasında hiperkalsemi saptanarak endokrinoloji kliniğine danışıldığı öğrenildi.

4.5.4. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru

Fizik Muayene Bulguları: Olguların başvuru anında ortalama vücut ağırlığı sd; $-1,3 \pm 1,4 [(-1,4)-(3,5)]$, boy sd; $-1,2 \pm 1,4 [(0,8)-(3)]$, vücut kitle indeksi sd; $-1 \pm 0,59 [(-2,)-(-0,4)]$ idi. Tüm olguların yapılan fizik muayenesinde sırt bölgesinde hassas, hiperemik ve nodüler vasıflı subkutan yağ nekrozu ile uyumlu lezyonlar saptandığı öğrenildi.

4.5.5. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri:

Olguların başvuru anında ortalama serum kalsiyum; $11,7 \pm 0,3$ (11-12) mg/dl, fosfor; $5,8 \pm 1,1$ (4,2-7) mg/dl, albumin; $3,1 \pm 1$ (2,1-4,5) g/dl, iyonize kalsiyum; $1,4 \pm 0,5$ (1,3-1,46) mmol/l, PTH; 14 ± 17 (2-37) pg/ml, 25OH D vitamin; 21 ± 9 (7-34) ng/ml idi. Başvuru anında olguların %60'ının hafif, %40'ının orta düzey hiperkalsemi tablosunda olduğu öğrenildi.

Tablo 12. Subkutan yağ nekrozu olgularının başvuru laboratuvar verileri

Laboratuvar Değerleri	Ortalama $\pm$ SD (Aralık)
Kalsiyum (mg/dl)	$11,7 \pm 0,3$ (11,2-12)
Albumin (g/dl)	$3,1 \pm 1$ (2,1-4,5)
İyonize Kalsiyum (mmol/l)	$1,4 \pm 0,5$ (1,34-1,46)
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	$12,3 \pm 1,1$ (10,8-13,5)
Fosfor (mg/dl)	$5,8 \pm 1,1$ (4,2-7)
PTH (pg/ml)	14 ± 17 (2-37)
25OHD (ng/ml)	21 ± 9 (7-34)
İdrar kalsiyum / kreatinin	$0,8 \pm 0,6$ (0,2-1,7)

4.5.6. Subkutan Yağ Nekrozu Olgularının Tedavi Verileri: Olguların ortalama hidrasyon süresi; $4\pm0,3(3-5)$ gün ve olguların %25'inin (n=1) yalnızca hidrasyon tedavisi altında kalsiyum düzeyi geriler iken, Olgu 1'in hidrasyon ve furosemid tedavisi altında serum kalsiyum düzeyi 14 mg/dl'ye kadar yükselmesi üzerine tedaviye metilprednizolon ve pamidronat tedavisi eklendiği öğrenildi. Diğer olgularda ise furosemid ve metilprednizolon tedavileri uygulandığı tespit edildi. Tedavi sonrası ortalama kalsiyum; $10,4\pm0,37(9,9-10,9)$ mg/dl iken, olguların %80'inde (n=4) normokalsemi sağlandığı, %25'inde (n=1) hafif düzeyde hiperkalseminin devam ettiği tespit edildi.

4.5.7. Genetik İnceleme: Bir olgunun iki aylık izlem sonrasında hafif hiperkalsemi durumunun devam ettiği görülmesi üzerine tekrarlayan yatışlar yapılarak hidrasyon ve furosemid tedavisi uygulandığı, Williams Sendromu fenotipi eşlik etmesi nedeni ile 7q11.2 gen analizi gönderildiği ve normal olarak sonuçlandığı öğrenildi. Bir olgunun 2,5 aylık poliklinik izlemi süresince hiperkalsemi ve hiperkalsiüri tespit edilmesi üzerine idiyopatik infantil hiperkalsemi düşünülerek Cyp24A1 ve SLC34A1 gen analizi gönderilmiş olup normal saptandığı öğrenildi.

4.5.8. Ek Tetkik: Olguların renal ultrason bulgularına bakıldığında bir hastada nefrokalsinozis, bir hastada kristoloid olduğu, diğer olguların ultrason bulgularının normal olarak sonuçlandığı görüldü. Olguların %60'nın(n=3) ekokardiyografisi normal iken %25'inde (n=1) ASD, %25'inde (n=1) ventriküler septal defekt (VSD) saptandı. Subkutan yağ nekrozu olgularının başvuru verileri ve izlem verileri Tablo 13-14'te sunulmuştur.

Tablo 13.Subkutan yağ nekrozu olgularının başvuru verileri

Olgular	Yaş (gün) / Cinsiyet	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Alb (g/dl)	iCa (mmol/l)	PTH (pg/ml)	İdrar Ca / kreatinin
1	10 / E	11,7	4,2	3,9	1,4	<3	0,2
2	18 / K	11,7	7	3,1	1,46	2	0,4
3	27 / E	12	5,3	2,1	1,46	29	1,4
4	12 / K	11,2	5,6	4,5	1,34	37	0,45
5	27 / K	12	7	2,1	1,4	<3	1,7

Tablo 14.Subkutan yağ nekrozu olgularının görüntüleme, genetik inceleme ve tedavi verileri

Olgular	USG	EKO	Tedavi	Genetik
1	Nefrokalsinozis	VSD	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat	7q11.2: Normal
2	Normal	Normal	Hidrasyon, Furosemid	-
3	Kristoloid	Normal	Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon	-
4	Normal	ASD	Hidrasyon	Cyp24A1: Normal Slc34A1: Normal
5	Normal	Normal	Hidrasyon, Furosemid	-

4.6. CaSR Mutasyonuna Sekonder Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Değerlendirilmesi: CaSR gen mutasyonu saptanarak familial hipokalsiürik hiperkalsemi tanısı alan beş olgu izlenmiştir.

4.6.1.Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı: Ortalama başvuru yaşı; $2,7 \pm 4,9$ yıl (4ay-11,5yıl) ve olguların %80'inin (n=4) infant dönemde, %20'sinin (n=1) adolesan dönemde olduğu görüldü. Olguların %60'ı (n=3) erkek, %40'ı (n=2) kız idi.

4.6.2.Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri: Olguların ortalama doğum haftası; $36 \pm 6,5$ (25-40) hafta, ortalama doğum ağırlığı; 2530 ± 1165 (790-3780) gram idi. Bir olgunun prematurite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü var idi. Adolesan yaş grubunda olan bir olgunun daha önce tekrarlayan pankreatit atakları ile başvurduğu öğrenildi. Olguların %40'ında (n=2) anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu, %80'inde (n=4) ailede renal taş öyküsü olduğu öğrenildi.

4.6.3. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları: Olgulardan biri rutin poliklinik kontrolü sırasında hiperkalsemi saptanmış olup diğer olgular kabızlık, karın ağrısı, anal apse gibi nedenler ile getirildikleri sırada hiperkalsemi tespit edildiği görüldü.

4.6.4. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları: Olguların ortalama vücut ağırlığı sd; $-1,2 \pm 1,8 [(-4)-(0,45)]$, boy sd; $-1,25 \pm [(-4,2)-(1,08)]$, vücut kitle indeksi sd; $-1,4 \pm [(-4)-(0,35)]$ idi. Olguların %80'inde (n=4) geliş fizik muayenesi normal iken bir olguda anal apse tespit edilmiş idi.

4.6.5. Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri: Olguların %60'ı (n=3) hafif, %40'ı (n=2) orta düzey hiperkalsemi tablosunda yönlendirilmiş idi. Başvuru anında ortalama serum kalsiyum; $11,8 \pm 0,48$ (12,4-11,3) mg/dl, fosfor; $4,1 \pm 1,2$ (3,1-6,2) mg/dl, albumin; $3,7 \pm 0,7$ (2,6-4,5) g/dl, iyonize kalsiyum; $1,48 \pm 0,12$ (1,35-1,64) mmol/l, idrar kalsiyum kreatin; $0,1 \pm 0,9$ (0,01-0,26), PTH; 91 ± 58 (23-169) pg/ml olarak görüldü. Diğer parametreler Tablo 15'te sunulmuştur.

Tablo 15. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının başvuru laboratuvar verileri

Laboratuvar Değerleri	Ortalama $\pm$ SD (Aralık)
Kalsiyum (mg/dl)	$11,8 \pm 0,48$ (11,3-12,4)
Albumin (g/dl)	$3,7 \pm 0,7$ (2,6-4,5)
İyonize Kalsiyum (mmol/l)	$1,48 \pm 0,12$ (1,35-1,64)
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	$12 \pm 0,76$ (11,1-12,8)
Fosfor (mg/dl)	$4,1 \pm 1,2$ (3,1-6,2)
PTH (pg/ml)	91 ± 58 (23-169)
25OHD (ng/ml)	27 ± 26 (14-74)
Magnezyum (mmol/l)	$0,9 \pm 0,08$ (0,8-1,01)
İdrar kalsiyum / kreatinin	$0,1 \pm 0,9$ (0,01-0,20)

Famlyal hipokalsiürik hiperkalsemi nedeni ile takip edilen iki olgunun annesinde hiperkalsemi ve hipokalsiüri olduğu tespit edildi.

4.6.6. Famlyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi Olgularının Tedavi Verileri:

Ortalama yatış süresi; $9\pm5(2-17)$ gün, hidrasyon tedavisi uygulama süresi; $4\pm2(2-7)$ gün idi. Olguların tamamına hidrasyon tedavisi uygulanır iken, %80'ine (n=4) sinakalset, %60'ına(n=3) kalsiyum fakir diyet, %60'ına (n=3) furosemid, %40'ına (n=2) metilprednizolon, %20'sine (n=1) pamidronat tedavisi eklendiğı saptandı. Olguların tedavi verileri Tablo 16'da sunulmuştur.

Tablo 16.Famlyal hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının başvuru verileri

Olgular	Yaş / Cinsiyet	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Alb (g/dl)	iCa (mmol/l)	PTH (pg/ml)	İdrar Ca/ kreatinin	Anne / Baba Kalsiyum (mg/dl)
1	4 ay / E	11,3	6,2	4	1,37	42	0,2	9,7/9,4
2	11,5 yıl / E	11,5	3,3	4,5	1,35	113	0,01	9,5/8,9
3	4 ay / K	11,7	3,3	5	1,41	108	0,04	10,9/ -
4	15 ay / E	12,3	3,2	3,7	1,58	23	0,1	9,9/10,3
5	4,5 ay / E	12,4	3,5	4	1,64	169	0,12	11,5 / -

Olguların tedavi sonrası ortalama serum kalsiyum düzeyi; $10,7\pm0,1(10,5-11)$ mg/dl olduğu görüldü ve olguların %80'inde(n=4) normokalsemi sağlanırken, diğeri bir olguda hafif düzeyde hiperkalsemi devam ettiğı tespit edildi.

4.6.7. Ek Tetkikler: Olguların renal ultrason bulguları değerlendirildiğinde %60'nın (n=3) normal olarak değerlendirildiğı, %20'sinin (n=1) nefrokalsinozis, %20'sinin (n=1) kristoloid ile uyumlu olduğu dosya verilerinden öğrenildi. Tüm olguların ekokardiyografisi normal olarak sonuçlanmış idi.

4.6.8. Genetik İncelemeler: Tüm olguların hiperkalsemi, hipokalsiüri, PTH düzeyinin normal ya da yüksek olmaması nedeni ile famlyal hipokalsiürik hiperkalsemi ön tanısı ile CaSR gen analizi gönderilmiş olup dört olguda CaSR reseptörde heterozigot mutasyon, bir olguda CaSR homozigot mutasyon tespit edilmiştir. CaSR heterozigot mutant olarak tespit edilen olgulardan bir olgunun tekrarlayan pankreatit öyküsü olması nedeniyle gastroenteroloji takiplerinde hereditör pankreatit ekartasyonu amacı ile gönderilen Spink 1 gen analizi normal olarak sonuçlanmıştır. Olguların genetik verileri tabloda sunulmuştur.

Tablo 17.Famlyal hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının tedavi ve genetik değerdendirmesi

Olgular	USG	Tedavi	Genetik
1	Normal	Hidrasyon	CaSR: Heterozigot Mutasyon (c.2063G>A p.Arg688His)
2	Normal	Kalsiyumdan fakir diyet, Hidrasyon, Sinakalset	CaSR: Heterozigot Mutasyon, [c.1583T>A(p.1528N)(p.Ile52Asn)] Spink 1: Normal
3	Kristoloid	Kalsiyumdan fakir diyet, Hidrasyon, Furosemid, Sinakalset	CaSR: Heterozigot Mutasyon [c.1583T>A(p.1528N)(p.Ile52Asn)]
4	Normal	Kalsiyumdan fakir diyet, Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Sinakalset	CaSR: Homozigot Mutasyon, [c.1376A>G(p.Gln459Arg)(p.Q459R)] SLC34A1: Normal
5	Nefrokalsinozis	Kalsiyumdan fakir diyet, Hidrasyon, Furosemid, Metilprednizolon, Pamidronat	CaSR: Heterozigot Mutasyon [c.6806G>A(p.R227Q)(PARG227Gln)]

4.7. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Değerdendirilmesi:

Hiperkalsemi etiyolojisi araştırılır iken Cyp24A1 ve SLC34A1 gen analizinde mutasyon saptanarak idiyopatik infantil hiperkalsemi tanısı alan üç olgu izlenmiştir.

4.7.1. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı:

Ortalama başvuru yaşı; 4±0,4(2,5-6) ay olduğu ve olguların tamamının infant dönemde ve iki olgunun kız cinsiyette olduğu öğrenildi.

4.7.2. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri:

Ortalama doğum haftası; 38±(38-41) hafta, ortalama doğum ağırlığı; 3000±200(2800-3200) gram idi.

Olguların düzenli 400 ünite D vitamin kullandığı ve anne sütü ile beslendiği öğrenildi. Cyp24A1 heterozigot mutasyon saptanan bir olgunun annesinin emzirme sürecinde üç kez aralıklı olarak stos D vitamini tedavisi aldığı öğrenildi. İki olgunun anne-baba arasında birinci derece kuzen evliliği olduğu ve bir olguda ailede renal taş öyküsü olduğu öğrenildi.

4.7.3. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları:

Olgulardan biri kanlı mukuslu dışkılama, biri kabızlık nedeni ile getirildiği sırada hiperkalsemi saptandığı öğrenildi. Bir olgunun kilo alım azlığı nedeni ile başvurduğu dış merkezde hiperkalsemi, hiponatremi saptanarak intravenöz hidrasyon sağlandıktan ve kalsiyum fakir diyet başlandıktan sonra tarafımıza yönlendirildiği öğrenildi.

4.7.4. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve

Başvuru Fizik Muayene Bulguları: Ortalama vücut ağırlığı sd; $-0,9 \pm 2,1 [(-3,3)-(0,59)]$, ortalama boy sd; $-1,5 \pm 0,9 [(-2,6)-(-0,8)]$, vücut kitle indeksi sd; $-0,65 \pm 1,6 [(-2,4)-(0,58)]$ idi. Olgulardan ikisinin fizik muayenesi normal iken bir olguda oksipital bölgede noduler lezyon tespit edildiği öğrenildi.

4.7.5. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar

Verileri: Ortalama serum kalsiyum; $11,4 \pm 0,4 (11-11,8)$ mg/dl, fosfor; $5,5 \pm 1,9 (3,3-6,9)$ mg/dl, albumin; $4,2 \pm 0,3 (3,9-4,5)$ g/dl, iyonize kalsiyum; $1,40 \pm 0,1 (1,39-1,41)$ mmol/l ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamin düzeyleri ortalama; 123 pg/ml idi. Diğer laboratuvar verileri tablo 18'de sunulmuştur. Olgular başvuru anında hafif hiperkalsemi düzeyinde yönlendirilmiş idi.

Tablo 18.İdiyopatik infantil hiperkalsemi olgularının laboratuvar değerlendirmesi

Olgular	Yaş (ay) / Cinsiyet	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Alb (g/dl)	iCa (mmol/l)	PTH (pg/ml)	İdrar Ca/kreatinin	25OHD
1	4 / K	11,5	6,3	4,5	1,39	8	0,95	42
2	2,5 / E	11	6,9	4,3	1,4	19	0,6	25
3	6 / K	11,8	3,4	3,9	1,41	3,9	0,8	9

4.7.6. İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi Olgularının Tedavi Verileri:

Ortalama yatış süresi; $6 \pm 6 (2-13)$ gün, ortalama hidrasyon süresi; $2 \pm 0,5 (2-3)$ gün idi. Bir olguya yalnızca hidrasyon tedavisi uygulanmış iken diğer iki olgu ek olarak furosemid ve metilprednizolon tedavisi uygulanmış idi. Bir olguya kalsiyumdan fakir mama desteği başlanmış olduğu görüldü.

Tedavi sonrası ortalama kalsiyum; 10,5±1,5(10,4-10,7) mg/dl ile bir olgunun hafif hiperkalsemi düzeyinde hiperkalseminin devam ettiği tespit edildi.

4.7.7. Ek Tetkikler: Bir olgunun renal ultrasonu normal, diğerlerinde nefrokalsinozis ve kristoloid bulgusu olduğu izlendi. SLC34A1 geninde homozigot mutasyon saptanan olgudan PTHrp düzeyi gönderilmiş ve 3,1 pmol/l (<2) ile yüksek saptanmış olupdeğerlendirmelerinde malignite bulgusu saptanmamış olup, hematoloji takiplerine devam ettiği öğrenildi.

4.7.8. Genetik İncelemeler: İdiyopatik infantil hiperkalsemi ön tanısı ile 2 olgudan Cyp24A1 gen analizi gönderilerek heterozigot mutasyon saptandığı tespit edildi. Serum fosfor düzeyi ve tübüler fosfor reabsorbsyonu düşük olan bir olguda SLC34A1 gen analizi gönderilerek homozigot mutasyon tespit edildiği görüldü. Olgunun anne ve babasından gönderilen genetik incelemede SLC34A1 geninde heterozigot mutasyon saptandığı dosya verilerinden öğrenildi. Olguların tedavi ve genetik verileri Tablo 19’da sunulmuştur.

Tablo 19.İdiyopatik infantil hiperkalsemi olgularının tedavi ve genetik değerlendirmesi

Olgular	USG	Tedavi	Genetik
1	Normal	Hidrasyon, Furosemid	Cyp24A1: Heterozigot Mutasyon [c.428_430delAAG(p.Glu143del)(p.E143del)]
2	Kristoloid	Hidrasyon	Cyp24A1: Heterozigot Mutasyon (c.217A>T i.ile73phe)
3	Nefrokalsinozis	Kalsiyumdan fakir diyet, Hidrasyon, Metilprednizolon, Oral Fosfor Solüsyonu	SLC34A1: Homozigot Mutasyon [(c.682T>c(p.w228R)] 7q11.2: Normal

4.8. Williams Sendromuna Sekonder Hiperkalsemi: Bu grupta bir olgu mevcut idi. Başvuru anında 14 aylık olan kız olgunun kabızlık nedeni ile getirildiği, 38 hafta ve düşük doğum ağırlığı ile doğduğu, mama ile beslendiği D vitamini kullanmadığı, gelişinde hipotonisite ve sendromik görünüm (burun kökü basık, hipertelorizm)

olduğu dosya verilerinden elde edildi.Olgunun bakılan geliş laboratuvarında serum kalsiyum;15 mg/dl, fosfor; 4,4 mg/dl, albumin; 4 g/dl, iyonize kalsiyum; 1,82 mmol/l, PTH; <3 pg/ml, 25OHD vitamin; 40 ng/ml, idrar kalsiyum/kreatin oranı; 0,6 idi.Ekokardiyografi ve renal ultrason bulguları normal idi.

Olgunun tedavisinde hidrasyon(2 gün), furosemid (7 gün), metilprednizolon(5 gün) ve pamidronat (2 kez) kullanıldı. Tedavi sonrası normokalsemi sağlanan hastadan etiyolojiye yönelik SCL34A1 gen analizi gönderilerek normal olarak sonuçlandığı öğrenildi. Eşlik eden sendromik görünüm olması nedeniyle gönderilen 7q11.2 gen analizinde delesyon saptanarak Williams Sendromu tanısı ile takibe alındı.

4.9. Psödo-Bartter Sendromuna Sekonder Hiperkalsemi: Bu grupta bir olgu mevcut idi. Beş aylık erkek olgu kilo alım azlığı nedeni ile getirilmiş idi. Olgunun natal ve postnatal öyküsünün normal olduğu, anne sütü ve mama ile beslendiği düzenli 400 ünite D vitamini kullandığı dosya verilerinden öğrenildi. Olgunun bakılan geliş laboratuvarında serum kalsiyum;11,6 mg/dl, fosfor; 3,3 mg/dl, sodyum; 118 meq/l, potasyum; 2,8 meq/l, albumin; 4,3 g/dl, iyonize kalsiyum; 1,1 mmol/l, PTH; 90 pg/ml, 25OHD vitamin; 90 ng/ml, idrar kalsiyum/kreatin oranı; 0,03 idi. Olgunun bakılan kan gazında metabolik alkaloz vardı ve iyonize kalsiyumun düşük olması bununla ilişkilendirildi. Olguya hidrasyon desteği sağlandı, potasyum, fosfor replasmanı yapılan olgunun tedavisi sonrası serum kalsiyumu 9,8 mg/dl düzeyinde idi. Olgunun poliklinik kontrollerinde hafif düzeyde hiperkalseminin devam ettiği tespit edildi.Renal ultrason ve ekokardiyografi normal idi.Hastada mevcut kliniği ile öncelikle Psödo-Bartter Sendromu düşünüldü takibinin devamı amacıyla nefroloji kliniğine devir edildi. Olgunun gönderilen Bartter Sendromuna yönelik genetik analizi normal olup dış merkezde yapılan kistik fibrozis gen analizinde defekt saptanarak kistik fibrozis tanısı ile takip edildiği öğrenildi.

4.10. Distal Renal Tübüler Asidoza Sekonder Hiperkalsemi: Bu grupta bir olgu var idi.Beş aylık erkek olgu kilo alım azlığı nedeni ile getirildiği sırada hiperkalsemi saptandığı, natal ve postnatal öyküsünün normal olduğu, anne sütü ile beslendiği ve düzenli 400 ünite D vitamini kullandığı öğrenildi.Olgunun bakılan geliş laboratuvarında serum kalsiyum; 12,3 mg/dl, fosfor; 4,7 mg/dl, albumin; 4,7 g/dl, iyonize kalsiyum; 1,41 mmol/l, PTH; 2,5 pg/ml, 25OHD vitamin; 72 ng/ml, idrar

kalsiyum/kreatin oranı; 0,3 idi. Olgunun bakılan kan gazında metabolik asidozu vardı. Renal ultrasonda nefrokalsinozis, ekokardiyografide PFO saptandı.

Olguya intravenöz hidrasyon tedavisi uygulandı, tedavi sonrasında serum kalsiyumun; 10,3 mg/dl düzeyine gerilediği görüldü. Olguda ön planda distal renal tübüler asidoz düşünülerek nefroloji kliniği izlemine devredilmiş olup nefroloji kliniğince yapılan takiplerinde gönderilen ATP6V1B1 geninde homozigot mutasyon [c.476-17557delG,C.497delC(p.T166sf*9)] saptanarak hereditör distal renal tübüler asidoz tanısı aldığı ve sonrasında yapılan işitme testinde sağda orta-ileri, solda orta derecede sensörinoral işitme kaybı tespit edildiği öğrenildi.

4.11. Hipofosfatazyaya Sekonder Hiperkalsemi: Bu grupta bir olgu mevcut idi. Sekiz aylık erkek olgu huzursuzluk nedeni ile başvurduğu dış merkezde yapılan tetkiklerinde hiperkalsemi ve renal taş saptanması üzerine Scholl solüsyonu başlanarak ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yönlendirildiği tespit edildi. Olgunun natal ve postnatal öyküsünde özellik olmadığı, anne sütü ile beslendiği ve D vitamini kullanmadığı öğrenildi. Olgunun Scholl solüsyonu almakta iken bakılan; serum kalsiyum; 12 mg/dl, fosfor; 3,2 mg/dl, albumin; 4,8 g/dl, iyonize kalsiyum; 1,49 mmol/l, ALP; 26IU/l, PTH; 3,4 pg/ml, 25OHD vitamin; 20 ng/ml, idrar kalsiyum/kreatinin oranı; 2,3 idi. Renal ultrasonda nefrokalsinozis saptanırken ekokardiyografi normal olduğu tespit edildi.

Olgunun tedavisinde furosemid ve hidrasyon uygulanmış olup tedavi sonrası serum kalsiyum düzeyi; 11mg/dl olduğu görüldü. Olgunun nihai tedavisi olarak asfotaz alfa tedavisi başlanması planlandığı öğrenildi. Yapılan genetik incelemede ALPL geni heterozigot mutant saptanarak hipofatazya tanısı aldığı görüldü. Olgunun izleminde exitus olduğu öğrenildi.

4.12. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Değerlendirilmesi: Tüm olgular içerisinde klinik, laboratuvar ve genetik incelemeler ile nihai tanısı belirlenememiş 51 olgu mevcut idi. Bu olgular diğer hiperkalsemi olguları başlığı altında incelendi.

4.12.1. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Yaş ve Cinsiyet Dağılımı: Olguların ortalama başvuru yaşı; 10±23ay (15gün-9,5yıl) ve yaş grubuna göre dağılımları; %84,3'ü (n=43) infant dönemde, %7,8'i (n=4) yenidoğan döneminde, %7,8'i (n=4)

çocukluk döneminde olduğu görüldü. Olguların %52,9'i (n=27)erkek , %47,1'i (n=24) kız idi.

4.12.2. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Öz ve Soygeçmiş Özellikleri: Ortalama doğum haftası; $37 \pm 1,9$ (31-40)hafta, ortalama doğum ağırlığı; 3000 ± 476 (2160-3900) gram idi. Olguların %13,7'sinde (n=7) prematur doğum öyküsü mevcut ve %13,7'sinde(n=7)düşük doğum ağırlığı öyküsü olduğu öğrenildi. Bir olgunun hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile yenidoğan döneminde takip edildiği öğrenildi.Olguların %45,1'inde (n=23) eşlik eden ek hastalık mevcut ve bunlar arasında; trombositoz, hipotiroidi, hiperinsülinemik hipoglisemi, epilepsi, konjenital kalp hastalığı, hemanjiyom, sitopeni,eozinofili, hidronefroz olduğu görüldü. Olguların %15,7'sinde (n=8) başvuru anında ilaç kullanım öyküsü vardı. Üç olgunun epilepsi nedeni ile antiepileptik(levetirasetam, topiramet), iki olgunun konjenitalkalp hastalığı nedeni ile furosemid ve enalapril, bir olgunun hiperinsülinemik hipoglisemi tanısı ile diazoksit, bir olgunun hipotiroidi nedeni ile levotiroksin, bir olgunun hemanjiyom nedeni ile propranolol kullandığı öğrenildi. Olguların %72'sinde(n=37) düzenli D vitamin kullanım öyküsü var iken iki olgunun annesinin doktor önerisi ile gebelik sırasında tekrarlayan kez stos D vitamini tedavisi alım öyküsü mevcut idi. Olguların %25,5'inin (n=13) anne-baba arasında 1.derece kuzen evliliği olduğu ve %25,5'inin (n=13) ailede renal taş öyküsü olduğu öğrenildi.

4.12.3. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Yakınmaları: Olguların %17,6'sında (n=9) rutin kontrol sırasında hiperkalsemi saptanmış, %15,7'sinde(n=8) kabızlık, %11,8'inde (n=6) büyüme gelişme geriliği, %7,8'inde (n=4) kusma, %7,8'inde (n=4) huzursuzluk, %3,9'unda (n=2) idrarda renk değişikliği nedeni ile getirilmiş olduğu saptandı. Olguların %35,3'ünde(n=18) ise terleme, döküntü, ateş, öksürük, karın ağrısı gibi şikayetlerin olduğu tespit edildi.

4.12.4. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Antropometrik Ölçüm ve Başvuru Fizik Muayene Bulguları: Olguların ortalama vücut ağırlığı sd; $-0,3 \pm 1,2$ [(-3,7)-(2,2)], ortalama boy sd; $-0,1 \pm 1,1$ [(-2,5)-(2,7)], ortalama vücut kitle indeksi; $-0,4 \pm 1,4$ [(2,6)-(-4)] idi. Olguların başvuru anında yapılan fizik muayenesinin %80,4'ünde (n=41) normal, %7,8'inde (n=4) pes ekinavrus ve pectus karinatum gibi kemik deformitesi,

diğer olgularda ise; 1/6 şiddetinde kardiyak üfürüm, mikrosefali, hemanjiyom, bir olguda ise hipospadias ve hipotoni tespit edildiği öğrenildi.

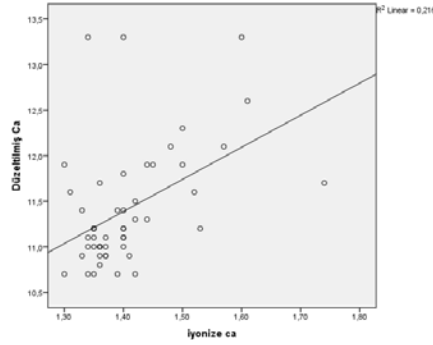
4.12.5. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Başvuru Laboratuvar Verileri: Ortalama serum kalsiyum; $11,5 \pm 0,5$ (11-13,3) mg/dl, fosfor; $5,6 \pm 1$ (3,2-7,5) mg/dl, albumin; $4,2 \pm 0,4$ (3,1-5,2) g/dl, iyonize kalsiyum; $1,4 \pm 0,08$ (1,30-1,74) mmol/l, PTH; 21 ± 21 (1,5-99) pg/ml olarak görüldü. Diğer laboratuvar parametreleri Tablo 20’de sunulmuştur.

Olguların başvuru anında; %80,4’ünde (n=41) hafif hiperkalsemi, %19,6’sında (n=10) orta düzeyde hiperkalsemi olduğu saptandı. Gebelik döneminde annelerinin stos tedavisi aldığı öğrenilen iki olgunun serum 25OHD vitamin düzeyleri sırası ile 24-51 ng/ml olduğu öğrenildi.

Tablo 20.Diğer hiperkalsemi olgularının laboratuvar verileri

Laboratuvar Değerleri	Ortalama±SD (Aralık)
Kalsiyum (mg/dl)	$11,5 \pm 0,5$ (11-13,3)
Albumin (g/dl)	$4,2 \pm 0,4$ (3,1-5,2)
İyonize Kalsiyum (mmol/l)	$1,40 \pm 0,08$ (1,30-1,74)
Düzeltilmiş Hiperkalsemi (mg/dl)	$11,4 \pm 0,65$ (10,7-13,3)
Fosfor (mg/dl)	$5,6 \pm 1$ (3,2-7,5)
PTH (pg/ml)	21 ± 21 (1,5-99)
25OHD (ng/ml)	27 ± 16 (2,9-70)

Diğer hiperkalsemi olgularında serum düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasında korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=0,46$). Korelasyon grafiği Şekil 13'te sunulmuştur. (Şekil 13)



Şekil 13.Diğer hiperkalsemi olgularında serum düzeltilmiş kalsiyum iyonize kalsiyum korelasyon grafiği

4.12.6. Ek Tetkikler: Olguların %56,9'unun($n=29$) renal ultrasonu normal iken %19,6'sında ($n=10$) kristoloid,%7,8'inde($n=4$) nefrokalsinozis, %5,9'unda($n=3$) kaliektazi, diğer olgulardan ikisinde tek taraflı renal agenezi, ikisinde grade 2-3 hidronefroz, bir olguda ektopik yerleşimli böbrek olduğu saptandı. Olguların %58,8'inde ($n=30$) ekokardiyografi normal sonuçlanmış olup, %21,6'sında($n=11$) PFO, %13,7'sinde ($n=7$) ASD, diğer üç olguda; aort yetmezliği, shelf dokusu ve büyük arter transpozisyonu mevcut idi.

Hiperkalsemi anında serum PTH düzeyinde yükseklik devam eden bir olguya paratiroid adenom şüphesi ile paratiroid sintigrafisi yapıldığı ve normal saptandığı öğrenildi. İki olguda ise PTH yüksekliğinin malignite ilişkisini ekarte etmek amacıyla bakılan PTHrP düzeyi gönderilerek normal olarak sonuçlandığı tespit edildi.

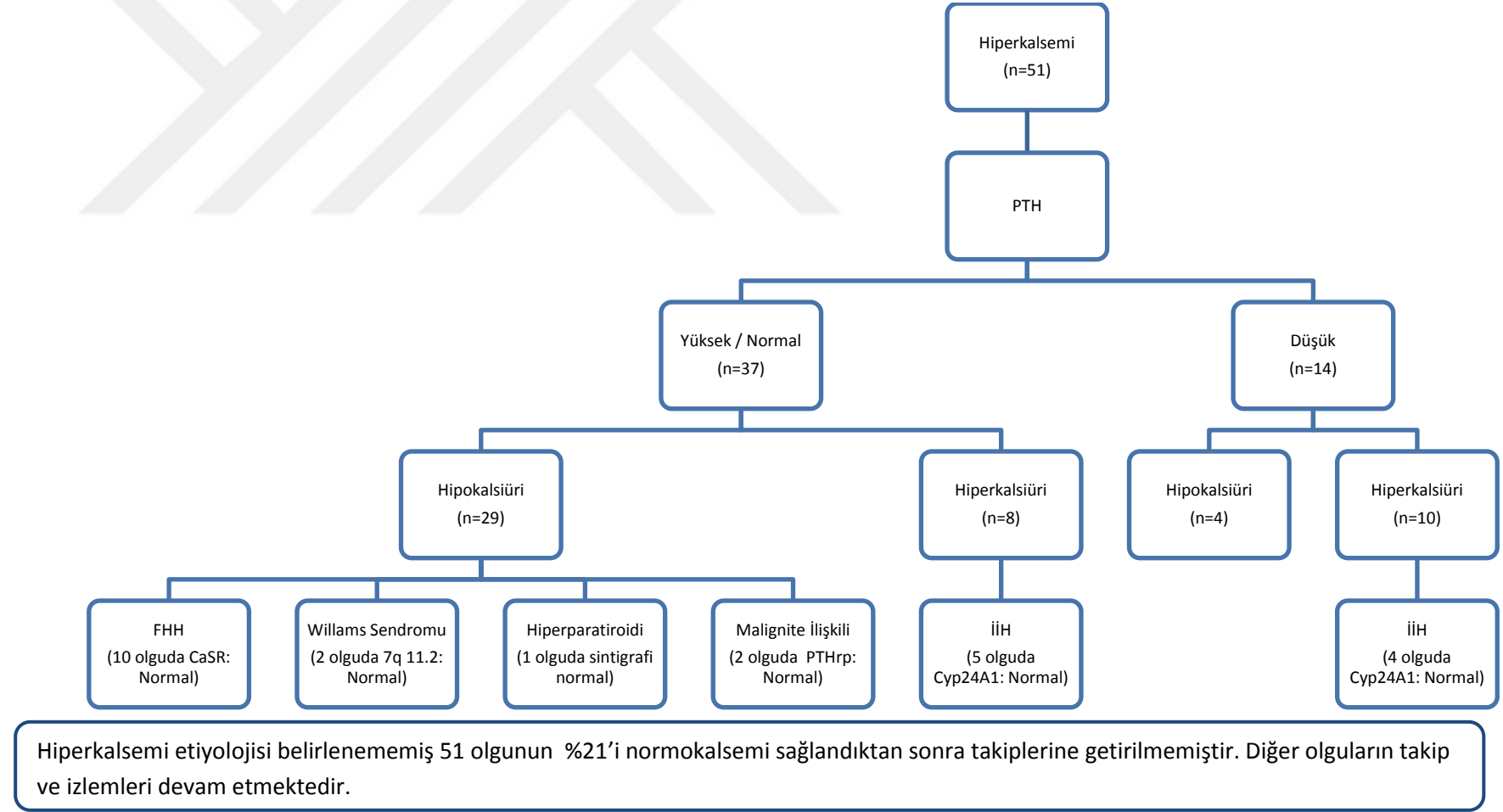
4.12.7. Diğer Hiperkalsemi Olgularının Tedavi ve İzlem Verileri: Ortalama yatış süresi; $5\pm4(2-30)$ gün, hidrasyon süresi; $3,5\pm2,8(2-20)$ gün idi. Olguların tamamı intravenöz hidrasyon tedavisi alır iken %25'ine($n=13$) furosemid tedavisi, %15'ine ($n=8$) metilprednizolon, bir olguya intravenöz pamidronat, bir olguya oral alendronat, bir olguya sinakalset tedavisi eklendiği görüldü. Olguların %21,5'inde ($n=11$) tedaviye kalsiyum fakir diyet eklendiği öğrenildi. Tedavi sonrası ortalama

kalsiyum; $10,6 \pm 0,3$ (9,8-11,7) mg/dl olduğu görüldü. Tedavi sonrasında olguların %72,5'inde (n=37) normokalsemi sağlanır iken, %23,5'inde (n=12) hafif, %4'ünde (n=2) orta düzey hiperkalseminin devam ettiği gözlemlendi.

Hiperkalsemi anında PTH yüksek ya da normal saptanan 37 olgudan hipokalsiüri olan 29 olgunun yedisinin anne ya da babasında hafif derecede hiperkalsemisi olduğu öğrenildi. Olguların izlemlerinde normokalsemi sağlanan 11 olgunun takiplerine getirilmediği öğrenildi.

4.12.8. Genetik İncelemeler: Hiperkalsemi anında PTH düzeyi normal ya da yüksek saptanan 37 olgu olduğu tespit edildi. Bu olgulardan 29'unda hipokalsiürik olduğu tespit edilmiş olup 10 olgudan familial hipokalsiürik hiperkalsemi ön tanısı ile CaSR gen analizi gönderilerek normal saptanmış, CaSR gen analizi normal saptanan iki olguda şüphe devam ettiği için bir olguda MLPA yöntemi ile çalışılarak, bir olguda familial hipokalsiürik hiperkalsemi tip 2 ön tanısı ile GNA11 geni çalışılarak normal tespit edilmiştir. İki olguda hiperkalsemiye eşlik eden konjenital kalp anomalisi (ASD ve büyük arter transpozisyonu) olması nedeni ile Williams Sendromu ekartasyonu amacı ile yapılan 7q11.2 gen analizi normal saptanmıştır. Eşlik eden hipotoni ve epilepsi tanıları olan bir olguda; 4q15 delesyonu saptanmış ve Wolf Hirschhorn Sendromu saptanmıştır. Hiperkalsemi anında PTH düzeyi normal ya da yüksek saptanan, hiperkalsiürik sekiz olgunun beşinde idiyopatik infantil hiperkalsemi ön tanısı ile Cyp24A1 gene analizi gönderilmiş ve normal olarak saptanmıştır.

Hiperkalsemi anında serum PTH düzeyi (<10 pg/ml) düşük saptanan 14 olgu mevcut idi. Dört olguda aynı zamanda hipokalsiüri saptanır iken, 10 olguda hiperkalsiüri tespit edilmiş idi. Hiperkalsiüri tespit edilen dört olgudan idiyopatik infantil hiperkalsemi ön tanısı ile Cyp24A1 gen analizi gönderilmiş ve normal olarak saptandığı görülmüştür. Tüm olguların hiperkalsemi ayırıcı tanısı yapılırken Şekil 14'te sunulan algoritma kullanılmış ve şekil üzerinde olgu dağılımları sunulmuştur.



**(FHH: Familial Hipokalsiürik Hiperkalsemi, İİH: İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemi)

Şekil 14. Diğer hiperkalsemi olgularında uygulanan ayırıcı tanı algoritması

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda hiperkalsemi nedeni ile 10 yıllık dönemde endokrinoloji kliniğinde yatırılarak tedavi edilen olgularımızı geriye dönük değerlendirdik. Bu süreçte yatırılarak izlenen 95 olgunun ortalama başvuru yaşlarının 2 yıl olduğu, başvuru anında olguların %71'nin infant olduğu, %55'nin kız cinsiyette olduğu, %14'ünün prematur doğum öyküsüne sahip olduğu, %16'sının düşük doğum ağırlığı ile doğduğu, olguların tanı dağılımlarının; %12,6 hiperparatiroidizm, %9,5 D vitamin intoksikasyonu, %6,3 dehidratasyona sekonder geçici hiperkalsemi, %5,3 subkutan yağ nekrozu, %5,3 CaSR mutasyonuna sekonder familial hipokalsiürik hiperkalsemi, %3,2 Cyp24A1 ve SLC34A1 mutasyonuna sekonder idiyopatik infantil hiperkalsemi, %1,1 Williams Sendromuna sekonder hiperkalsemi, %1,1 Psödo-Bartter Sendromuna sekonder hiperkalsemi, %1,1 distal renal tübüler asidoza sekonder hiperkalsemi, %1,1 hipofosfatazyaya sekonder hiperkalsemi olduğu, olguların %63'nün hafif hiperkalsemi düzeyinde olduğu, hafif hiperkalsemi ile başvuran olguların %75'inin yenidoğan döneminde olduğunu saptadık. Hiperkalsemi nedeni ile izlediğimiz olguların başvuru klinikleri, tanı dağılımları, tanı zamanları, klinik, laboratuvar ve izlem verilerinin değerlendirilmeleri, genetik incelemeleri, düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum değerlendirmelerinin değişik tanı gruplarında belirlenmesi ve mevcut tecrübelerin sentezlenmesini; hem genel pediatristlerin hem de endokrinologların bu tür hastaların izlemleri ile ilgili yaklaşımlarına katkı sağlanması amaçlandı.

Çocukluk yaş grubunda hiperkalsemi görülme sıklığına dair çok fazla veri olmamakla birlikte, 2016 yılında Neilly ve arkadaşlarının 61.000 ayaktan başvuran pediatrik hastayı tarayarak elde ettikleri veriye göre; hiperkalsemi görülme sıklığı %0,3 olarak bildirilmiştir. Bu olguların %84'ünün hafif hiperkalsemiye sahip oldukları vurgulanmıştır (75). 2018 yılında Catalanove arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları bir çalışmada hastanede yatmakta olan 12.000 çocuk ve erişkin hastanın verileri taranarak, hiperkalsemi görülme sıklığını %4,7 olarak raporlamışlardır. Bu çalışmada 0-18 yaş arası olgularda hiperkalsemi görülme sıklığını erişkin yaş gruba göre daha yüksek oranda tespit ettiklerini belirtmişlerdir (76). Bizim çalışmamızda 10 yıllık süreçte yatarak endokrin kliniğinde izlenen olgular değerlendirilmiş olup tüm endokrinoloji olguları içerisinde hiperkalsemi nedeni ile yatış sıklığı %1,5 olarak

saptanmıştır. Hastanemizin ülkemizden sevk alan bir referans çocuk hastanesi olması, hastaların öncelikle pediatri kliniğinde değerlendirildikten sonra endokrin kliniğine yönlendirilmiş olması ve endokrin tanı dağılımı içerisinde sıklık belirlenmiş olması nedeniyle diğer çalışmalar ile karşılaştırma yapılmamakla birlikte genel bir fikir verdiği öngörülmüştür. 2011 yılında Koltin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama başvuru yaşları 6 ay olan, %70'i infant yaş grupta ve erkek cinsiyette olan, olguların %25'inin prematur doğum öyküsüne sahip olduğu hiperkalsemi saptanarak tanı anında yatırılan ve sonrasında üç yıl boyunca izlenen 32 olgu değerlendirilmiştir. Bu olgularının başvuru anında ortalama serum kalsiyum düzeyi 11 mg/dl olarak bildirilmiştir (77). 2017 yılında Ankara'da İlarslan ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise başvuru yaşları ortanca 6 yıl olan yatırılarak izlenen 20 pediatrik hiperkalsemi olgusu değerlendirilmiş; olguların %55'inin erkek cinsiyette olduğu ve düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin; 12,6 mg/dl olduğu raporlanmıştır (78). Çalışmamızda izlediğimiz olguların ortalama başvuru yaşlarının 2 yıl olduğu, başvuru anında olguların %71'nin infant olduğu, %55'nin kız cinsiyette olduğu, %14'ünün prematur doğum öyküsüne sahip olduğu, %16'sının düşük doğum ağırlığı ile doğduğu ve olguların başvuru anında ortalama kalsiyum düzeylerinin; 12 mg/dl olduğunu saptadık. Hiperkalsemi olgularının tanı dağılımlarına göre farklı yaşlarda başvurabildikleri belirgin bir cinsiyet dağılımı göstermedikleri ancak genellikle hafif ve orta düzeyde hiperkalsemi ile başvurduğunu belirledik.

Çocukluk yaş grubunda yapılan hiperkalsemi etiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada olguların; %35'inin hiperparatiroidi, %25'inin idiyopatik infantil hiperkalsemi, %20'sinin malignite ilişkili hiperkalsemi daha nadir olarak da D vitamin intoksikasyonu ve familial hipokalsiürik hiperkalsemi nedeni ile izlendikleri bildirilmiştir (78). Bu çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda en sık hiperparatiroidizm olgularının olduğu, diğer tanılarının bunu takip ettiği saptanmıştır. Olguların hiperkalsemi etiyolojilerinin kliniğin ve hastanenin sevk zincir prosedürüne bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini öngörmekteyiz.

Çalışmamızda hiperkalsemi olguları endokrin kliniğine yönlendirilmiş olgular olduğu için tüm olgularda serum kalsiyum, albumine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum detaylı değerlendirilmiş idi. Serum kalsiyum, albumine göre

düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasındaki ilişki üzerine çok sayıda yayın mevcuttur ve bunlar daha çok erişkin yaş grubuna ait verilerdir. Thode ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum albumine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasında korelasyon olduğu ortaya konmuş ve bu korelasyonun serum kalsiyum-iyonize kalsiyum arasındaki korelasyona göre daha kuvvetli olduğu bildirilmiştir (79). Parent ve arkadaşlarının 71 hiperkalsemi olgusunu inceledikleri bir çalışmada ise olguların yarısında düzeltilmiş kalsiyumun hiperkalsemiyi tespit etmede iyonize kalsiyuma göre yetersiz olduğunu ortaya koymuşlardır (80). Düzeltilmiş kalsiyum hesaplamanın sıklıkla hipokalsemi olgularında kullanılması tercih edilse de hiperkalsemi saptanmış olgularda albümine göre düzeltme yapılarak hiperkalsemi ciddiyeti tespit edilebilir. Serum albumin düzeyi >4 gr/dl olan olgularda albumine göre düzeltme yapılarak psödohiperkalseminin ekarte edilmesi hiperkalsemi tanısı koymanın ilk basamağını oluşturur. Olguların yanlış hiperkalsemi tanısı almasının önüne geçer ve tedavi takibi daha doğru olarak düzenlenebilir. Çalışmalar iyonize kalsiyum düzeyi bakmanın en ideal yöntem olduğunu önerse de her laboratuvar da kan gazı değerlendirmesi ve iyonize kalsiyum ölçümü yapılması mümkün olmamaktadır. Ayrıca iyonize kalsiyum ölçümü için kan örneğinin bekletilmeden çalışılması gerekmektedir. Malnütre ya da yoğun bakımda izlenen olgularda hipoalbuminemi görülebileceği için yalnız başına serum kalsiyumu doğru sonuç vermemektedir. Genel pediatristlerin serum kalsiyumunu değerlendirmede albumine göre düzeltme ya da iyonize kalsiyum değerlendirme konusunda farkındalıkları olmalıdır (10,81). Çalışmamızda tüm hiperkalsemi olgularının başvuru anında ortalama serum kalsiyum düzeyleri; 12 mg/dl, iyonize kalsiyum düzeyleri; 1,4 mmol/l ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri; 11,8 mg/dl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda albumine göre hesaplanan düzeltilmiş kalsiyum, iyonize kalsiyum ve serum total kalsiyum düzeyine göre hiperkalsemik olan 95 olgudan 92'sini hiperkalsemik olarak tespit etmiştir. Tüm hiperkalsemi olgularının, hiperparatiroidizm olgularının ve diğer hiperkalsemi olgularının albumine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasında korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum serum kalsiyum düzeyinin değerlendirilmesinde düzeltilmiş kalsiyumun iyonize kalsiyum bakılmadığı durumlarda birbiri yerine kullanılabileceğini desteklemekle beraber, hiperkalsemi olgularının az bir kısmının atlanabileceğinin de akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

Hiperparatiroidizm çocukluk yaş grubunda çok sık rastlanmayan ancak morbidite ve mortalite ilişkili olabilecek bir durumdur. Kollars ve arkadaşları pediatrik olgularda primer hiperparatiroidizm görülme sıklığını 2-5/100.000 bildirmişlerdir. 52 primer hiperparatiroidizm olgusunun değerlendirildiği bu çalışmada olguların çoğunun adolösan yaş grubunda ve kız cinsiyette olduğu vurgulanmıştır (82). Mallet ve arkadaşları tarafından Fransa’da yapılan bir çalışmada ise primer hiperparatiroidi görülme sıklığı 1/200.000-300.000 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada primer hiperparatiroidi görülen olguların %64’ünün adolösan yaş grupta olduğu %60’ının kız cinsiyette olduğu bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızda da primer hiperparatiroidi olgularının %66’sının adolösan yaş grupta, %75’inin kız cinsiyette ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Lawson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer hiperparatiroidi olguların %91’inin semptomatik olduğu bildirilmiş ve bizim çalışmamızda görülen %90 semptomatik olgu dağılımı ile paralellik göstermiştir (84). Çalışmamızda primer hiperparatiroidizm olgularında vücut farklı kısımlarında ağrı, kabızlık, gelişme geriliği gibi semptomların olduğu tespit edilmiştir. Kollars ve arkadaşları çalışmalarında semptomların başlamasından tanı konmasına kadar geçen süreyi; 2 yıl, Li ve arkadaşları; 3,5 yıl, Rapaport ve arkadaşları ise 3,5 yıl olarak tespit etmişler ve bu çalışmalarda pediatrik primer hiperparatiroidi olgularının ayırt edici semptomları olmaması nedeni ile başvuru ile tanı arasında geçen sürenin uzun olabileceği vurgulanmıştır (82,83,85,86). Bizim çalışmamızda olguların başvuru yakınmalarının süresi geriye dönük bir çalışma olması sebebi ile değerlendirilmemiştir ancak olguların endokrinoloji kliniğine başvuruları ile cerrahi uygulanmasına kadar geçen süre ortalama; 35 gün olarak tespit edilmiştir.

Cupisti ve arkadaşlarının yaptığı erişkin ve çocuk primer hiperparatiroidi hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada erişkin olgularda kemik deformitesi ve nöropsikiyatrik hastalık eşlik etme insidansının daha yüksek olduğu ve 30 yaş altı olguların %50’sinde renal taş, %14’ünde nöropsikiyatrik hastalık olduğu tespit edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda olgularının %33’ünde obsesif kompulsif bozukluk, renal taş, mental motor retardasyon gibi ek hastalıkların olduğu görülmüş idi. Literatürde hiperparatiroidi olgularının başvuru anında çok az bir kısmında paratiroid adenomu fizik muayene ile tespit edilebildiği bildirilmiştir (82). Bizim

çalışmamızda başvuru anında fizik muayene bulguları%66'sında normal saptanmış, %8'inde tiroid bez lokalizasyonundapalpe edilebilen nodüler lezyon tespit edilmiş %16'sında kemik deformitesi tespit edilmiş ve literatürden daha az sıklıkta görülmüştür (84,88). Bu durum olguların kemik deformitesi henüz gelişmeden daha erken evrede tespit edilmesi ile ilişkili olabilir. Ülkemizde sevk zinciri prosedürü olmadan hastaların doğrudan endokrinoloji kliniğine başvuruyor olabilmesi de bir faktör olabilir.

Tablo 21'deliteratürde geniş seriler ile yapılan primer hiperparatiroidi çalışmalarının başvuru, klinik ve patoloji verileri bizim çalışmamız ile birlikte sunulmuştur. Hiperparatiroidizm olgularında hiperkalsemi ve belirgin PTH yüksekliği tespit edilir. Primer hiperparatiroidizm olgularının bir kısmında serum 25OHD vitamin düzeyi normal saptanır iken bazı olgularda ise düşük olarak saptanabilmektedir. Mallet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25 olgudan üç olguda, Bhabada ve arkadaşlarının çalışmasında ise altı olgudan üç olguda serum 25OHD vitamin düzeyinin düşük olduğu gözlenmiştir (83,89). Bizim olgularımızda ise hiperkalsemi ve PTH yüksekliğinin yanı sıra diğer çalışmalardan daha yüksek oranda olacak şekilde %80 oranında D vitamin eksikliği izlenmiştir. D vitamin eksikliği bazen hiperkalsemiyi maskelleyebilmektedir.

Tablo 21. Pediatrik yaş grubunda yayınlanmış primer hiperparatiroidi olguları

	Harman ve Ark.(85)	Hsu ve Ark.(86)	Kollars ve Ark.(79)	Li ve Ark.(83)	Bhadada ve Ark.(85)	Mallet ve Ark.(80)	Çalışmamız
Çalışma Zamanı	1999	2002	2005	2012	2008	2008	2021
Çalışma Süresi (yıl)	22	17	30	10	13	20	10
Olgu Sayısı	33	24	52	12	14	44	12
Yaş Aralığı (yıl)	9-19	10-20	4-18	9-16	5-20	6-18	15gün-17yıl
Kalsiyum (mg/dl)	12	11,9	İca:6,2	13,2	11,1	13	13
Semptom (%)	94	77	79	100	93	82	90
Kas İskelet Bulgusu (%)	27	29	34	92	72	16	16
Patoloji							
Adenom(n)	31	11	35	12	12	29	8
Hiperplazi(n)	-	4	16	-	1	11	1
Karsinom (n)	-	-	-	-	-	-	1

Hsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperparatiroidizm tespit edilen olgularda %54 oranında, Mallet ve arkadaşlarının çalışmasında %41 oranındarenal ultrasonda nefrokalsinozis tespit edilmiş iken bizim çalışmamızda tanı anında olguların %25’inde renal ultrasonda nefrokalsinozis tespit edilmiş ve literatürden daha az oranda bulunmuştur (83,90).

Hiperparatiroidizm olgularında lezyonların tespiti için paratiroid ultrasonu ve sintigrafi yaygın olarak kullanılmaktadır. Mallet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sintigrafinin duyarlılığını %62 olarak saptamışlardır (83). Sintigrafi ve ultrason beraber kullanıldığında lezyonun yeri daha doğru olarak tespit edilebilmektedir. Patel ve arkadaşları paratiroid adenomunu lokalize etmek için ultrason ve sintigrafi beraber kullanıldığında duyarlılığın %95’e kadar yükseldiğini ortaya koymuşlardır (91). Bizim çalışmamızda 12 olgunun hepsine ultrason ve sintigrafi uygulanmış, %75’inde adenom ile uyumlu olabilecek lezyon tespit edilmiş ve cerrahi sırasında

tanımlanan yerde kitle tespit edilerek eksizyon işlemi uygulanmış idi. Ciddi neonatal hiperparatiroidizm olgusunun adenom ve sintigrafisi normal olarak tespit edilmiş ve olguya total paratiroidektomi işlemi uygulanmış idi.

Literatürdeki tüm primer hiperparatiroidizm çalışmalarında adenom görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. 2014 yılında yapılan bir çalışmada pediatrik primer hiperparatiroidi tanısı ile takipli 230 hasta verileri incelenmiş ve tek adenom sıklığı %80 olarak erişkin popülasyon ile benzer bulunmuş, %16'sında dört bez hiperplazisi geri kalanlarda ise birden fazla adenom tespit edilmiş ve hiç karsinom olgusuna rastlanmamıştır (92). 2008 yılında yapılan Fransız verilerinin aktarıldığı bir çalışmada ise adenom görülme sıklığı %75 oranında bulunmuştur (83). Çalışmamızda paratiroid adenomu görülme sıklığı %66, primer hiperparatiroidi görülme sıklığı %16, ciddi neonatal hiperparatiroidi görülme sıklığı %8, paratiroid karsinom görülme sıklığı %8 idi. Literatürden farklı olarak olgularımız arasında karsinom görülen bir vaka mevcut idi. Literatürdeki çocuk paratiroid karsinom olgularının incelendiği bir çalışmada 13 paratiroid karsinomu ile takipli olgu olduğu raporlanmış ve bu olguların tanı anında %27'sinde metastaz tespit edilmiş olduğu bildirilmiştir (93). Bizim çalışmamızda bir olgunun patoloji raporu karsinom ile uyumlu gelmiş ve tanı anında metastaz saptanmamış, ilk operasyondan bir ay sonra tamamlayıcı total tiroidektomi işlemi uygulanarak izleme alınmıştır. Olgunun üç yıllık izleminde nüks izlenmemiştir.

Neonatal primer hiperparatiroidizm, CaSR geninde inaktive edici homozigot mutasyona sekonder oluşan nadir bir hastalıktır. Literatürde birkaç vaka serisinde bildirilmiştir. Bu serilerde ortalama başvuru yaşı 28 ve 18 gün olarak bildirilmiştir. Her iki serinin toplam dokuz olgusunda CaSR geninde homozigot inaktive edici mutasyona rastlanmış ve tedavide hidrasyon, pamidronat ve sinakalset tedavisi uygulanmış ancak nihai tedavi olarak total paratiroidektomi uygulanmış idi (94,95). Bizim çalışmamızda 15 günlük iken hiperkalsemi saptanan bir olgu ciddi neonatal hiperparatiroidizm tanısı ile takip edilmiş ve takibinde CaSR de homozigot mutasyontespit edilmiştir. Tedavide hidrasyon, furosemid, metilprednizolon, pamidronat ve sinakalset tedavisi altında hiperkalsemi devam eden olguda paratiroidektomi son seçenek tedavi olarak uygulanmıştır. Literatürde ototransplantasyon yöntemi ya da kısmi paratiroidektomi uygulanan olgularda

hiperkalsemi sebat etmesi nedeni ile son dönemde total paratiroidektomi tercih edilen bir yöntem olmuştur (96). Bizim olgumuzda da total paratiroidektomi tercih edilmiştir. Neonatal ciddi hiperparatiroidizm olgularında sinakalset tedavisinin paratiroid cerrahisinden önce uygulanabilecek tedavi seçeneği olduğunu öne süren yayınlar mevcuttur (97). Olguların tedavisindeki bu farklılığa CaSR etkileyen mutasyonun türü ve kısmi ya da tam fonksiyon kaybı olup olmaması ile ilişkilendirilebilir. Bizim olgumuzda CaSR de homozigot mutasyon (c.1630C>T) tespit edilmiş idi.

Diğer hiperparatiroidizm olgularında tedavi yaklaşımı literatür ile benzerlik gösteriyor idi (90). Hiperparatiroidizm olgularının %25'i yalnızca intravenöz hidrasyon tedavisi almış iken %75'ine furosemid ve metilprednizolon tedavileri eklenmiş idi. Olguların %66 kadarına preoperatif pamidronat tedavisi eklendiği ve bu oranın diğer tanı gruplarına göre daha yüksek olduğu, %33 kadarına sinakalset tedavisi uygulandığı saptandı. Hiperkalsemi kontrolü sağlanır iken kademeli olarak hidrasyon tedavisine eklenen furosemid ve metilprednizolon tedavisi altında hiperkalsemi devam eden olgularda pamidronat tedavisi kullanılmaktadır. Hiperparatiroidizm olgularının nihai tedavisi cerrahidir. Ancak cerrahi gerçekleşene kadar olguların hiperkalsemi durumu devam etmektedir tüm bunlar pamidronat tedavisinin hiperparatiroidizm olgularında yüksek oranda kullanımını açıklayacak faktörlerdir. Cerrahi uygulanmayan iki primer hiperparatiroidi olgumuzun nihai tedavilerinde literatürde uygulandığı gibi sinakalset tercih edilmiş ve hiperkalsemi kontrol altına alınmış idi (83).

Loh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 22 pediatrik primer hiperparatiroidizm olgusu incelenmiş ve iki olgunun MEN ilişkili hiperparatiroidi olduğu tespit edilmiştir (98). Çalışmamızda bir olgunun aile öyküsünden şüphe edilerek MEN ekastasyonu için gönderilen menin geni normal olarak sonuçlanmış ve hiperparatiroidizm olgularımız arasında MEN tanısı alan olgu olmamıştır. Bu nedenle paratiroid adenomlu olgularda detaylı aile öyküsünün sorgulanması önemlidir.

D vitamini intoksikasyonu çoğunlukla D vitamini fazla alımı ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Sağlık personeli tarafından rikets tanısı netleştirilmeden yüksek doz D

vitamini önerilmesi veya ailelerin yürüme, diş çıkarma gibi basamakları hızlandırmak amacı ile çocuklarına uygunsuz olarak fazla miktarda D vitamini vermeleri sonucu görülür. Döneray ve arkadaşlarının 2009 yılında 27 D vitamin intoksikasyonu olgusu ile yaptığı çalışmada olguların başvuru yaşlarının ortalama 12 ay olduğu ve %62'sinin erkek cinsiyette olduğu bildirilmiştir. D vitamini verilme sebepleri arasında hipotonisite, büyüme gelişme geriliği ve diş çıkarmada gecikme olduğu bildirilmiş idi (99). Günlük verilebilecek en yüksek D vitamin dozu 1 yaşa kadar 1000 IU/gün, 1-3 yaş arası 2500 IU/gün, 3-8 yaş arası 3000 IU/gün, daha büyük çocuk ise 4000 IU/gün olarak önerilmektedir (100). Joshi ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmada ise olguların tamamının infant dönemde olduğu, %80 kadarının kız cinsiyette olduğu ve doktor önerisi ile yüksek doz D vitamin kullanım öyküsü olduğu görüldü (101). Antalya'da 2003 yılında Toprak ve arkadaşlarının pratisyen hekimler arasında yaptığı bir çalışmada hekimlerin D vitamin kullanımı ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmadıklarını bildirmişlerdir (102). D vitamini intoksikasyonu nedeni ile izlenen 21 olgunun incelendiği bir çalışmada en sık başvuru nedeninin kusma (%85,7) olduğu bildirilmiştir (103). Bizim çalışmamızda olguların %11'ine doktor önerisi ile geri kalan olgulara ise ailelerin büyüme gelişmeye katkı sağlaması amacı ile yüksek doz D vitamin verilmiş idi. Bu durum halen aileler ve hekimlerin D vitamini kullanımı ile ilgili yanlış inanışları olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda D vitamini intoksikasyonu ile izlenen olguların başvuru yaşı ortalama 8 ay civarında, %55'i kız ve tamamı infant yaş grupta idi. Olguların %33'ünde diğer tanı gruplarından daha yüksek oranda prematürite ve düşük doğum ağırlığı ile doğum öyküsü olduğu saptandı. Çalışmamızda D vitamini intoksikasyonu nedeni ile izlenen olguların önerilenden yüksek dozda ortalama 300.000 IU ve tekrarlayan dozlarda D vitamin kullanım öykülerinin mevcut olduğunu tespit ettik. D vitamini intoksikasyonunun diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da infant dönemde daha sık görülme sebebi; D vitaminin infant yaş gruptarutin olarak profilaksi amacıyla kullanılıyor oluşu ve özellikle prematür doğum öyküsü olan çocuğa sahip olan ailelerin çocuklarının büyümesine dair kaygılarının bu dönemde daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülebilir. Çalışmamızda olguların başvuru nedenleri arasında büyüme geriliği, hipotonisite gibi ailelerin yüksek doz D vitamini vermelerine gerekçe gösterdikleri nedenlerin yanı sıra kabızlık ve huzursuzluk gibi non spesifik semptomlar da yer almakta idi. Rutin

kontroller sırasında hiperkalsemi saptanan olguların da olması D vitamini intoksikasyonunun her zaman semptomatik olmadığını göstermiştir. Bu nedenle rutin başvurular sırasında özellikle infant yaş grupta olan olguların D vitamini alımları sorgulanmalıdır. Ailelerin vitaminleri ilaç olarak görmemeleri sebebi ile ilaç kullanım durumunun dışında sorgulanmalıdır.

D vitamini intoksikasyonunda serum kalsiyum ve 25OHD vitamin düzeyinde yükseklik, PTH düzeyinde baskılanma görülür. Döneray ve arkadaşlarının çalışmasında başvuru kalsiyum düzeyi ortalama; 12 mg/dl, 25OHD vitamin düzeyi 247 ng/ml ve olguların %22'sinde ciddi hiperkalsemi tespit edildiği bildirilmiştir (99). Çalışmamızda olgularının başvuru anında ortalama serum kalsiyum; 13,4 mg/dl ve ortalama 25OHD vitamin düzeyi; 152 ng/ml olarak tespit edildi. Olguların %55'i başvuru anında orta düzey hiperkalsemi, %33,3'ü ağır hiperkalsemi, %11,1'i hafif hiperkalsemi düzeyinde tespit edilmiş idi. Olgularımızın bir kısmında serum 25OHD vitamin düzeyi <150 pg/ml saptanmış idi. Çalışmamızda serum kalsiyum düzeyi ve 25OHD vitamin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı. Bu durumun D vitamini duyarlılığının kişiler arası farklılık göstermesi ve reseptör düzeyinde polimorfizm göstermesi ile ilişkili olabileceği gibi, olguların D vitamini alımı ile hastaneye başvuru zamanları arasındaki geçen zamana bağlı olabileceği literatürde vurgulanmıştır (104). Schlingmann ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada D vitamini intoksikasyonu nedeni ile takip edilen yüksek D vitamini alım öyküsü olan bireylerde Cyp24A1 mutasyonu saptanması D vitamini intoksikasyonunun genetik zemini olan hastalarda ortaya çıkabileceği sorusunu akla getirmektedir (105). Literatürdeki bu bilgiler ışığında aynı miktar D vitamini alımının kişiler arasında klinik ve laboratuvar olarak farklı etkiler yaratabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Döneray ve arkadaşlarının çalışmasında nefrokalsinozis gelişme oranı %25, Kara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer olarak %29 olarak raporlanmıştır (103). Bizim çalışmamızda olguların başvuru anında %55'inde nefrokalsinozis, %11'inde kristoloid görülmüş idi. Endokrin kliniğinde yatarak izlenen hiperkalsemi olguları arasında en yüksek serum kalsiyum düzeyi ve nefrokalsinoz görülme oranının hipervitaminoz D olgularında olması; hiperkalsemi dercesinin yüksekliği ve hiperkalsemiye sebep olan durumun daha akut gelişmesi ile ilişkili olabilir.

D vitamin intoksikasyonunda tedavi hiperkalseminin düzeltilmesidir. Bunun için D vitamini alımının durdurulması intravenöz hidrasyon sağlanması, renal kalsiyum atılımını artırmak amacı ile furosemid, bağırsak emilimini azaltmak ve aktif D vitamin oluşumunu baskılamak amacı ile steroid tedavisi ilk basamak tedavi seçeneği olarak uygulanabileceği bildirilmiştir (64). D vitamini intoksikasyonunda hiperkalsemi tedavisinde pamidronatın metilprednizolon tedavisi yerine kullanılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (103). Gezer ve arkadaşlarının 2012 yılında İstanbul'da yaptığı çalışmada ise alendronatın metilprednizolonyerine kullanılabileceği raporlanmıştır (106). Joshi ve arkadaşlarının çalışmasında tüm birinci basamak tedaviye rağmen olguların %40 kadarında pamidronat tedavisi ile normokalsemi sağlandığı bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda olguların%11'i yalnızca intravenöz hidrasyon tedavisi almış iken, diğer olguların hidrasyon tedavisinin yanı sıra%88'inefurosemid, %55'ine metilprednizolon, %55'ine pamidronat tedavisi uygulandığı görüldü. Olguların tedavi sonrası %36'sında normokalsemi sağlanır iken, %64'ünde orta düzeyde hiperkalsemi devam etmekte idi. Bu süreçte normokalseminin daha kısa sürede sağlanması için kalsiyum fakir diyet tedavisi uygulanmasını öneren yayınlar da mevcuttur (107). Literatürde hiperkalseminin uzun süreli devam etmesi D vitaminin yağ dokuda depolanması ve yarı ömrünün uzun olması ile açıklanmaktadır (99). Çalışmamızda D vitamini alımı ile başvuru arasında geçen süre ortalama bir ay idi. Olgular değerlendirilir iken D vitamin alım zamanı ve hiperkalseminin tespiti arasında geçen sürede D vitaminin yarılanma süresi ile ilişkili olarak serum D vitamini düzeyinde değişiklikler olabileceği akılda tutulmalıdır.

Subkutan yağ nekrozu doğum travması, mekonyum aspirasyon sendromu veya hipotermi tedavisi sonrasında ortaya çıkan hiperkalsemi ve nefrokalsinozis ile komplike olabilen bir çeşit pannikülit tablosudur. Ortaya çıkan hiperkalsemi tablosundan prostaglandin aktivitesinde artış, nekrotik yağ dokusundan ve makrofajlardan salınan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitamin salınımının artması sorumlu tutulmaktadır. Literatürde hipotermi tedavisi alan bebekler arasında subkutan yağ nekrozu sıklığını %1 civarında olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (108). Çalışmamızda tüm hiperkalsemi olgularının %5 kadarı subkutan yağ nekrozu tanısı ile izlenmiş idi. 2016 yılında Del Pozzo ve arkadaşlarının term doğum ve normal

doğum ağırlığı öyküsü olan 30 subkutan yağ nekrozu olgusunun incelendiği bir çalışmada olguların %40'nın hipoksik iskemik ensefalopati tanısı ile takip edildiği ve hipotermi tedavisi aldığı, hiperkalseminin hipotermiden 5-20 gün sonra geliştiği görüldü (108). Bizim çalışmamızda izlenen subkutan yağ nekrozu olgularının ortalama hiperkalsemi gelişme süresi 18 gün ve olguların %80'inin hipoksik iskemik ensefalopati nedeni ile hipotermi tedavisi alma öyküsü ve %20'sinin mekonyum aspirasyon sendromu nedeni ile yatış öyküsü mevcut idi. Olgularımızın %80'inin term doğum öyküsü ve normal doğum ağırlığı ile doğum öyküsü olması literatür ile benzer özellik göstermektedir.

Nefrokalsinozisin subkutan yağ nekrozu olgularında hiperkalsemiye sekonder olarak %83 gibi yaygın bir oranda geliştiğini, hiperkalsemi şiddeti arttıkça görülme sıklığının arttığını ve çoğunlukla kalıcı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (109). Çalışmamızda yer alan subkutan yağ nekrozu olgularının ise %40'ında hiperkalsemik etkilenebilirliğe bağlı olduğu düşünülebilecek nefrokalsinozis ve kristoloid mevcut idi. Bu durumun literatürden daha az sıklıkta görülmesi olguların tedavi başlandığı sırada hafif-orta düzeyde hiperkalsemiye sahip olması ve hiperkalsemi tedavisi başlanma zamanları ile ilişkilendirilebilir. Hiperkalsemi, subkutan yağ nekrozunun geç bulgusu olması nedeni ile hipoksik doğum öyküsü olan olguların özellikle izlem ve poliklinik kontrollerinde subkutan yağ nekrozu ve hiperkalsemi gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

Subkutan yağ nekrozu nedeni ile takip ettiğimiz olguların tedavisinde %20'sine hidrasyon+furosemid+metilprednizolon, %60'ına hidrasyon ve furosemid tedavisi uygulanmış iken yalnızca %20'sine furosemid+metilprednizolon tedavisinin yanı sıra pamidronat tedavisi eklenmiş idi. Literatürde ciddi hiperkalsemi gelişmiş subkutan yağ nekrozu olgularına ilk basamak tedavi olarak pamidronat uygulanmasını öneren yayınlar olmakla beraber çalışmamızda yalnızca bir olgunun izleminde ağır hiperkalsemi geliştiği için pamidronat tedavisi diğer tedavilere ek olarak tercih edilmiş olduğu belirlendi (110).

Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi otozomal dominant kalıtılan CaSR geninde defekt ile ortaya çıkan sıklıkla asemptomatik olduğu için gerçek prevalansı net olarak belirlenememiş bir hastalıktır. İlk kez 1972 yılında Foley ve arkadaşlarının

bir ailenin üyelerinde fark edilen benign seyirli hiperkalsemi tablosunu tanımlamak için kullandıkları bir kavramdır (111). CaSR gen defekti ile ortaya çıkan ve en sık görülen form Tip 1 ve daha az sıklıkla GNA11 veya AP2S1 gen defektine bağlı tip 2 ve tip 3 ortaya çıkar (112). Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularında çocuk yaş grupta yapılmış çok fazla çalışma olmamakla beraber kadın erkek cinsiyet arasında eşit oranda görüldüğü, görülme yaşının pediatrik olgularda sıklıkla 10 yaş altında olduğu ve erişkin yaş grupta görülebildiğine dair çalışmalar mevcuttur (113). Çalışmamızda olguların ortalama başvuru yaşı; 2 yıl olduğu, %80'inin infant dönemde olduğu, %20'sinin adolesan dönemde olduğu ve %60'ının erkek cinsiyette olduğu tespit edildi.

CaSR geninde heterozigot mutasyon görülme sıklığı %65'tir. Olguların %10'unda ciddi hiperkalsemi saptanır ve %80'inde PTH uygunsuz olarak normal ya da yüksektir. Eşlik eden hafif derecede hipermagnezemi ve ailede hiperkalsemi tespit edilen vakalar mevcuttur (114). Çalışmamızda takip edilen familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının %80 kadarında CaSR de heterozigot mutasyon tespit edilirken, %20 kadarında CaSR de homozigot mutasyon tespit edilmiş idi. Olguların %60'ı hafif, %40'ı orta düzey hiperkalsemiye sahip ve olguların başvuru anında ortalama serum kalsiyum; 11,8 mg/dl, eşlik eden hipokalsiüri, hafif düzeyde hipermagnezemi, %40 oranında hiperkalsemi ile uyumsuz normal aralıkta PTH, %60 oranında yüksek PTH düzeyleri var idi. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi nedeni ile takip edilen iki olgunun annesinde hiperkalsemi ve hipokalsiüri olduğu tespit edildi. Genetik olarak CaSR saptanmış olgularımızda ailede hiperkalsemi öyküsü olmaması, familial hipokalsiürik hiperkalsemi tanısı için aile öyküsünün mutlak koşul olmadığını göstermektedir.

Familial hipokalsiürik hiperkalsemide renal kalsiyum atılımı düşük olması nedeni ile nefrokalsinozis görülme sıklığını arttırmadığı, normal popülasyon ile aynı oranda görülebileceği bildirilmiştir (115). Çalışmamızda familial hipokalsiürik hiperkalsemi ile takip edilen olguların %40'ında nefrokalsinozis ve kristoloid bulgusu olduğu görüldü.

Tekrarlayan pankreatit atakları olan bir adolesan olgunun eşlik eden hiperkalsemi, hipokalsiüri, hipermagnezemi ve PTH yüksekliği olması nedeni ile

gönderilen CaSR gen analizi heterozigot mutant olarak saptanarak sinakalset tedavisi verilerek izlendiği belirlendi. Literatürde de CaSR de heterozigot mutasyon saptanan olguların tekrarlayan pankreatit kliniği ile başvuru belgileri gösterilmiş ve bu kliniğin ortaya çıkmasında pankreas içindeki aşırı kalsiyum yükünün tripsinojeni erken bir şekilde intrapancreatik aktive etmesi olduğu düşünülmektedir. Tedavide sinakalset kullanımı; normokalsemi sağlanması için ve atakların tekrarlamasını engellemek için gündeme gelen bir tedavi seçeneğidir (116,117). Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının tedavi yaklaşımında son yıllarda kalsimimetik tedaviler ön plandadır. Sinakalset ile tedavi başarısının %80'i bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. (118). Bizim çalışmamızda olguların tamamına hidrasyon tedavisi uygulanır iken, %80'ine sinakalset uygulanmış ve diğer tanı gruplarına göre tedavide daha yüksek oranda kullanıldığı saptanmış idi. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularımızın tedavisinde sinakalset tedavisine geçilmeden önce; %60'ına kalsiyum fakir diyet, %60'ına furosemid, %40'ına metilprednizolon, %20'sine pamidronat tedavisi eklendiği ve tedavi sonrası %80 oranında normokalsemi sağlandığı görüldü.

CaSR heterozigot mutasyonlarının yapılan fare modeli çalışmalarda paratiroid adenomu ile ilişkili bulunduğu çalışmaların yanı sıra kalsiyum üzerine etkileri dışında vasküler kalsifikasyona sekonder hipertansiyon, astım ve Alzheimer Hastalığının oluşumu sırasındaki etkileri araştırılmaktadır. CaSR'ün nöroblastom ve paratiroid kanserlerinde tümör baskılayıcı, meme ve prostat kanserlerinde protoonkogen rolü olduğunu gösterilen erişkin yaş grubunun dahil edildiği çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle CaSR gen defekti olan olguların uzun dönem izlemlerinin yapılması önerilmektedir (119,120). Bizim olgularımızın da bu açıdan takibi planlanmıştır.

İdiyopatik infantil hiperkalsemi kavramı literatürde ilk kez 1950'li yıllarda İngiltere'de D vitamini takviyeli süt ürünleri kullanan bazı çocuklarda açıklanmayan kalsiyum yüksekliği görülmesi ile ortaya atılmıştır (121). Alınan D vitamini miktarı yüksek doz olmamakla beraber, bazı bireylerin hiperkalsemi geliştirmesi yalnızca D vitamini ile açıklanamamış ve altta yatan D vitamini metabolizması ile ilgili defektleri akla getirmiştir. Bunlar arasında en sık görülen Cyp24A1 mutasyonu yer alır iken, son dönemde ortaya konan ve idiyopatik grup içerisinde hiperkalsemi

sebebinin açıklayan mekanizmalardan bir diğeri SLC34A1 mutasyonudur. İdiyopatik infantil hiperkalsemi olguları sıklıkla 1 yaş altında ortaya çıktığı bildirilmektedir (122).

Pronicka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çocukluk döneminde D vitamini kullanımı sırasında hiperkalsemi, düşük PTH düzeyi ile başvuran 11 olgunun idiyopatik infantil hiperkalsemi tanısı ile takip edildiği erişkin dönemde yapılan tetkiklerinde hiperkalseminin devam ettiği ve yapılan genetik incelemede dokuz olguda Cyp24A1 geninde mutasyon, iki olguda SLC34A1 geninde mutasyon tespit edildiği bildirilmiştir (123). Bizim çalışmamızda genetik olarak tanı almış üç vaka idiyopatik infantil hiperkalsemi grubunda incelenmiş ve iki olguda Cyp24A1 mutasyonu saptanırken, bir olguda SLC34A1 mutasyonu saptanmıştır. Olguların tümü başvuru anında infant dönemde ve düzenli 400 ünite D vitamini kullanım öyküsü mevcut idi. İdiyopatik infantil hiperkalsemi olgularında, hiperkalsemi gelişmesinde genetik zeminin yanı sıra, D vitamini kullanımı ve güneş ışığı maruziyetinin de etkili olduğuna inanılmaktadır (124). Cyp24A1 heterozigot mutasyon saptanan bir olgunun annesinin emzirme sürecinde üç kez aralıklı olarak stos D vitamini tedavisi alım öyküsünün olmasının olgumuzun kliniğinin ortaya çıkmasına zemin hazırladığı öngörülebilir.

Figueres ve arkadaşlarının izlediği erişkin ve çocuk idiyopatik infantil hiperkalsemi olgularının laboratuvar incelemesinde hiperkalsemi, hiperkalsiüri, PTH düzeylerinde baskılanma izlenmiş, 1,25(OH)₂D vitamin düzeyleri yüksek, SLC34A1 defekti olan bireylerde farklı olarak ortaya çıkan hipofosfatemi ve hiperfosfatüri izlenmiştir (125). 2015 yılında Schlingmann ve arkadaşları tarafından 216 idiyopatik infantil hiperkalsemi fenotipi gösteren ancak Cyp24A1 gen defekti saptanmayan, hiperkalsemi tespit edildiği sırada PTH baskılı ve hiperkalsürisi olan hastalarda bakılan SLC34A1 geninde homozigot mutasyon saptanan 12 olgu olması, idiyopatik infantil hiperkalsemi tanısı ile takip edilen hastaların serum fosfor düzeylerinin izlemde takip edilmesi gerektiği ve uygun olgularda SLC34A1 gen analizi gönderilebileceğini destekler niteliktedir. Bu çalışmada incelenen 12 olgunun başvuru yaşının ortalama 6 ay olduğu, başvuru şikayetlerinin kilo alım azlığı ve poliüri olduğu tespit edilmiştir. Olguların tamamında hiperkalsemi, hipofosfatemi ve hiperkalsiüri ve buna bağlı olarak tüm olgularda nefrokalsinozis saptanmış idi (126).

Bizim çalışmamızda izlenen SLC34A1 mutasyonu olgusunun başvuru yaşının 6 ay olduğu ve hastaneye getirilme sebebinin kilo alım azlığı olduğu tespit edilmiş idi. Bu şikayetlerle başvurduğu dış merkezde hiponatremi ve hiperkalsemi saptanmış idi. Olgumuzda tespit edilen hiponatreminin NaPi-IIa 'daki defekte bağlı olarak ortaya çıkan fosfat ve sodyum kaybının yanı sıra, artan 1,25(OH)₂D vitamininin renin anjiyotensin aldesteron sistemini baskılaması sonucu ortaya çıkan sodyum kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(127). Bizim çalışmamızda olguların hiperkalsemik, hiperkalsiürik ve SLC34A1 defekti olan olgunun hipofosfatemik olduğu izlendi. Olguların literatür ile uyumlu şekilde 1,25(OH)₂D vitamin düzeyleri ortalama; 123 pg/ml ile normalin üzerinde bulundu. Olgumuzda tespit edilen SLC34A1 geninde ortaya çıkan [(c.682T>c(p.w228R)] değişikliğin patojenik ve hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve ebeveynlerinde heteroizgot mutasyon tespit edilmiş idi.

Nesterova ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Cyp24A1 gen defekti görülen olgularda böbrek taşı sıklığı %4-20 olarak tespit edilmiştir (128). Çalışmamızda Cyp24A1 gen defekti saptanan olgulardan birinde nefrokalsinozis saptanmış iken diğer olguda saptanmamış idi.

Ammenti ve arkadaşlarının 41 pediatrik nefrokalsinozis olgusu ile yaptıkları çalışmada erken dönemde tespit edilen olguların glomerül fonksiyonlarının daha az etkilendiği bildirilmiştir (129). Cyp24A1 mutasyonu saptanan olguların hiperkalsemi yatkınlığı bulunması sebebi ile idiyopatik infantil hiperkalsemi tanısı alan olguların kardeşlerinde D vitamini başlanmadan önce genetik analiz yapılması önerilmektedir. Bu şekilde gelişebilecek morbiditelerin önüne geçileceği vurgulanmaktadır (130).

Heteroizgot Cyp24A1 mutasyonuna sahip erişkinlerin asemptomatik ve normokalsemik olduğunu gösteren literatürler mevcuttur. Çocukluk döneminde glomeruler filtrasyon hızının erişkin döneme göre düşük olması ve çocukluk döneminde D vitamin kullanımının daha yaygın olması neden ile bu olguların çocukluk döneminde hiperkalsemik olabilecekleri tahmin edilmektedir (131). Çalışmamızda idiyopatik infantil hiperkalsemili bir olguya yalnızca hidrasyon tedavisi uygulanmış iken, diğer iki olguya ek olarak furosemid ve metilprednizolon tedavisi uygulanmış idi. Bir olguya kalsiyumdan fakir mama desteği başlanmış olduğunu tespit ettik. Literatürün aksine pamidronat tedavisi alan olgu olmadı (105).

Bu durum olguların başvuru anında orta düzeyde hiperkalsemi ile başvurması ile ilişkilendirilebilir.

Dehidratasyon geçici hiperkalsemi sebepleri arasındadır. Çalışmamızda dehidratasyona sekonder gelişen hiperkalsemi nedeni ile izlenen olguların ortalama başvuru yaşlarının 4 ay olduğu, tamamının infant yaş grupta ve kız olduğu ve başvuru şikayetlerinin %50 oranında kusma, %50 oranında beslenmede azalma olduğu ve başvuru anında tamamında hafif dereceli dehidratasyon bulguları olduğu görüldü. Renal ultrason bulgularının %50'si normal iken, %16'sında nefrokalsinozis tespit edildiği görüldü. Dehidratasyona sekonder gelişen hiperkalsemi olgularının ortalama başvuru serum kalsiyumu; 11mg/dl civarında ve eşlik eden iyonize kalsiyum yüksekliği tespit edildi. Olguların ortalama yatış süresi 3 gün ile diğer tanı gruplarına göre belirgin kısa olduğu saptandı ve bu süre zarfında olguların tamamına intravenöz hidrasyon tedavisi uygulanmış iken, %33'üne hidrasyon tedavisinin yanı sıra furosemid tedavisi uygulandığı saptandı. Olguların tamamında tedavi sonrası kalsiyum düzeylerinin normal aralıkta olduğu görüldü. Dehidratasyona sekonder hiperkalsemi olgularının tamamının infant yaş grupta olması bu yaş grubundaki olguların dehidratasyona karşı kompanzasyon yeteneğinin daha düşük olması ile ilişkili olabilir. Hiperkalseminin bir sonucu olarak da dehidratasyon gelişebileceği ancak hidrasyon durumu sağlandıktan sonra hiperkalseminin devam etmemesi ve kısa sürmesi nedeni ile diğer etiyolojik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan hiperkalsemi tablosundan ayırt edilebileceği düşünülmektedir.

Williams Sendromu 7. kromozomun 11q.23 bölgesinde gerçekleşen mikrodelsiyona bağlı olarak ortaya çıkan kalıtsal bir hastalıktır. Sendromik yüz görünümü, mental motor gelişim geriliği, konjenital kalp defekti ve hiperkalsemi ile ortaya çıkabilir. Williams sendromu olgularında hiperkalsemi görülme sıklığı %15 civarında ve çoğunlukla infant dönemde başlayıp birkaç yıl içinde gerilemekte ve bazı olgularda adolesan dönemde tekrarlayabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur(132).Williams Sendromunda gözlenen hiperkalseminin sebebi net olarak ortaya konamamıştır, ancak lenfositlere kalsiyum taşınmasında etkili olan TRPC3 ekspresyonunun artış ve bu artış sonucunda gastrointestinal sistem ve renal kalsiyum emiliminde artış ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (133). Hiperkalsemi saptanan Williams Sendromu olgularında 1,25(OH)₂ D vitamin

yüksekliği ile ilişkili olduğu kanısı da mevcuttur, ancak bizim olgumuzda 1,25(OH)₂D vitamin düzeyi normal olarak saptanmıştır. Levy-Shraga ve arkadaşlarının 2018 yılında 34 Williams Sendromu tanısı olan olgu ile yaptıkları bir çalışmada %23 oranında hafif düzeyde hiperkalsemi geliştiği ve olguların asemptomatik seyreterek tedavi ihtiyacı olmadığı bildirilmiştir (134).

Cagleve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada şiddetli ve semptomatik hiperkalemi ile başvuran üç infant olgunun izlemde Williams Sendromu tanısı aldığını ve tedavide olguların hidrasyon ve furosemid tedavisine yanıtızsız olmaları nedeni ile pamidronat tedavisi kullandıklarını bildirmişlerdir (135). Çalışmamızda ağır hiperkalsemi tablosunda başvuran bir olgumuzun tedavisinde furosemid, metilprednizolon ve pamidronat tedavileri uygulanarak normokalsemi sağlandığını tespit ettik.

2005 yılında Figuero ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada Williams Sendromu tanısı alan 40 olguda %80 oranında konjenital kalp defekti bildirilmiştir (136). Çalışmamızda hiperkalsemi etiyolojisi araştırılır iken sendromik yüz görünümü olması nedeni ile şüphe duyularak yapılan genetik incelemede 7q11.2 delesyonu saptanarak Williams Sendromu tanısı alan infant olgunun ekokardiyografik incelemesi normal olarak sonuçlanmış idi.

Distal renal tübüler asidoz sıklıkla infant yaş grubunda büyüme gelişme geriliği ile kendini gösteren distal tübülde H iyon sekresyon defektine bağlı olarak gelişen metabolik asidoz, hipokalemi, hiperkloremi tablosu ile giden bir tablodur. Literatürde distal renal tübüler asidoz ve hiperkalsemi birlikte görülen olgular sınırlıdır ve hiperkalseminin sebebi açık değildir. Distal renal tübüler asidozun erken yaşlarda görülmesi ile hiperkalsemi ve nefrokalsinozis görülme sıklığının arttığını bildiren yayınlar mevcuttur (67,137). Çalışmamızda 5 aylık büyüme gelişme geriliği sebebi ile getirildiği sırada hiperkalsemi saptanan renal tübüler asidoz tanısı ile izlenen bir olgu mevcut idi. Olgunun yapılan renal ultrasonda nefrokalsinozis tespit edilmiş idi. Olgunun hidrasyon tedavisi altında metabolik asidoz ve hiperkalsemi tablosunda gerileme olduğu izlendi. Rodriguez-Soriano ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yenidoğanlarda meydana gelen metabolik asidoza bağlı olarak kemiklerden kalsiyum çıkışının artması ve renal kalsiyum atılımının azalmasına bağlı

olarak hiperkalsemi geliştiği düşünülmektedir (67). Metabolik asidoz ve hiperkalsemi varlığı nefrokalsinozis oluşumunu hızlandırmaktadır. Asidoz tablosunun düzeltilmesi hiperkalsemiyi de düzeltmektedir. Hiperkalseminin pek çok sebebi olmakla beraber distal renal tübüler asidoz infant yaş grubunda büyüme gelişme geriliği ile gelen olgularda kan gazı ile değerlendirilerek akılda tutulması gereken tanılar arasındadır. Çalışmamızda yer alan distal renal tübüler asidoz olgusunun izleminde ATP6V1B1 geninde homozigot mutasyon tespit edilmiş ve sonrasında yapılan işitmetestinde bilateral orta düzeyde sensörinöral işitme kaybı tespit edilmiş idi. 2013 yılında Subaşıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada distal renal tübüler asidoz ve sensorinöral işitme kaybı olan beş ailede dört farklı ATP6V1B1 gen mutasyonu tespit edilerek distal renal tübüler asidoz ve sensorinöral işitme kaybı olan olguların aile taraması yapılması ve izlemde bu konuda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (138).

Hipofosfatazya nadir görülen doku spesifik olmayan izoenzimin (TNSALP) azalmış aktivitesine bağlı olarak kemik minerilizasyonunda bozulma ile giden multisistemik bir hastalıktır. Olguların belirgin ALP düşüklüğü, kemik minarilizasyonun bozulmasına bağlı hiperkalsemi, renal tübülden inorganik fosfat emilimine bağlı hiperfosfatemi tablosu gelişmektedir (139). Başlangıç yaşına göre farklı tipleri tanımlanmıştır. Bizim olgumuzda olduğu gibi infantil form farklı klinik bulgular ile başvurmaktadır. Hipofosfatazyanın son döneme kadar spesifik tedavisi olmamakla beraber son dönemde uygulanmaya başlanan asfotaz alfa enzim tedavisinin hayatta kalımı artırıcı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (140). Çalışmamızda takip edilen hipofosfatazya olgusu huzursuzluk nedeni ile başvurduğu sırada fark edilen hiperkalsemi ve ALP düşüklüğü nedeni ile izleme alınmış ve akut tedavide hidrasyon ve furosemid tedavisi ile kalsiyum geriler iken nihai tedavi olarak asfotaz alfa tedavisi başlanması planlanmış idi. Olgunun yapılan genetik incelemede ALPL geninde heterozigot mutasyon saptandığı görüldü. Olgunun takibinde exitus olması nedeni ile takip verileri kısıtlı kalmıştır.

2017 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada kistik fibrozis tanısı alan 1170 olgunun %10'unda Psödo-Bartter sendromu geliştiği görülmüştür (141). 5 aylık olgumuz kilo alım azlığı nedeni ile başvurduğu sırada hiponatremi, hipokalemi, hiperkalsemi ve metabolik alkaloz tablosunda idi hastanın idrar sodyum, kalsiyum ve

klor atılımı düşük olması nedeni ile Psödo-Bartter Sendromu düşünülen olgunun ayırıcı tanısında kistik fibrozis düşünülerek yapılan genetik incelemenin kistik fibrozis ile uyumlu geldiği öğrenildi.

2017 yılında famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi fenotipi gösteren çocuk ve erişkin 10 hasta ile yapılan bir çalışmada olguların dördünde CaSR heterozigot mutasyon saptanmış, iki olguda famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi tip 3 (AP2S1 gen defekti) saptanmıştır. Olgularda sırası ile CaSR, AP2S1 ve GNA11 gen analizleri yapılmasına rağmen beş olgunun tanısı netleştirilememiştir. Çalışma sonucunda fenotip olarak famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi destekleyen bireylerde sırası ile CaSR ardından AP2S1 gen analizi çalışılarak olguların %50 oranında tanı alabileceği ve daha nadir olgularda GNA11 geni çalışması ile hastaların tanı oranlarının yükseltilebileceği düşünülmüştür (142). Üç yıl boyunca izlenen 32 hiperkalsemik infant olgunun üç yıllık izlem sonucunda nihai tanı konulabilme oranının %14 olduğu görülmüştür (77). Bizim çalışmamızda nihai tanısı tespit edilemeyen 51 olgu arasından hiperkalsemi anında PTH düzeyi normal ya da yüksek saptanan 37 olgudan 29'unda hipokalsiüri, tespit edilerek hipokalsiürik hiperkalsemi fenotipi olduğu düşünülmüş, ancak 10 olgudan CaSR gen analizi gönderilebilmiş ve normal saptanmış idi. CaSR gen analizi normal saptanan bir olguda MLPA yöntemi ile çalışılarak, bir olguda famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi tip 2 ön tanısı ile GNA11 geni çalışılarak normal tespit edilmiştir. Olgularımızda daha çok sayıda CaSR gen analizi ya da CaSR gen analizi normal saptanan olgularda ikinci ve üçüncü basamak tetkik olarak AP2S1 ve GNA11 gen analizi gönderebilmesi halinde tanı dağılımlarında farklılık olabileceği düşünülmekle beraber famiyal hipokalsiürik hiperkalsemi fenotipi taşıyan bireyler için daha detaylı ve farklı genetik incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Molin ve arkadaşlarının 2015 yılında hiperkalsemi ve PTH düzeylerinde baskılanma saptanan 57'si çocuk 72 olguda Cyp24A1 gen defekti sıklığını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada %35 oranında defekt saptanmış idi. Çocuk olguların başvuru yaşı 2 yıl olarak tespit edilmiş, hiperkalsemi saptanan 72 olgunun %35'inde hiperkalsiüri saptadıklarını raporlamışlardır (131). Gigante ve arkadaşlarının 12 olgu ile yaptıkları bir çalışmada hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve PTH düzeyinde baskılanma olan idiyopatik infantil hiperkalsemi olarak kabul edilen olgularda Cyp24A1

alışılmış ve idiyopatik infantil hiperkalsemi olgularında %64 oranında defektif saptamışlardır. Geriye kalan olgularda hiperkalsemi etiyolojisini açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymuşlardır (143). Bizim alışmamızda diğerk nedenli hiperkalsemi grubunda hiperkalsemi anında serum PTH düzeyi düşük saptanan 14 olgu mevcut idi. Dört olguda aynı zamanda hipokalsiüri saptanır iken, 10 olguda hiperkalsiüri tespit edilmiş idi. Hiperkalsiüri tespit edilen dört olgudan idiyopatik infantil hiperkalsemi ön tanısı ile Cyp24A1 gen analizi gönderilmiş ve normal olarak saptandığı görölmüşür.

Diğerk nedenli hiperkalsemi olgularının tedavisinde olguların tamamı intravenöz hidrasyon tedavisi alır iken %25'ine furosemid tedavisi, %15'ine metilprednizolon, bir olguya intravenöz pamidronat, bir olguya oral alendronat, bir olguya sinakalset tedavisi eklendiğı göröldü. Olguların %21' inde tedaviye kalsiyum fakir diyet eklendiğı tespit edildi.

Başvuru anında dokuz yaşında olan, enürezis şikayeti ile başvurduğu sırada hiperkalsemi (12 mg/dl), saptanan olguda idrar kalsiyum/kreatinin oranında düşöklük (0,05), normal aralıkta PTH (99 pg/ml) tespit edilmiş, uygunsuz PTH yüksekliğı olması nedeni ile sintigrafik inceleme yapılarak normal tespit edilmiş ve familial hipokalsiürik hiperkalsemi ön tanısı ile yapılan CaSR gen analizi ve opere ASD öyküsü olması nedeni ile Williams Sendromu ekartasyonu amacıyla yapılan genetik inceleme normal sonuçlanmış idi. Olgunun tedavisinde hidrasyon, furosemid ve metilprednizolon tedavisine dirençli hiperkalsemi devam etmesi nedeni ile pamidronat ve nihai tedavi olarak sinaklasat tedavisi uygulanmış ve normokalsemik olarak tedavisine devam edildiğı saptanmıştır.

Yeşilyurt ve arkadaşlarının İstanbul'da 2014 yılında gebeler üzerinde yapılan bir çalışmada gebelik süresince ideal D vitamin miktarı 2000 IU olarak tespit edilmiştir (144). Bizim alışmamızda ise iki olgunun hiperkalsemisi; annelerinin maternal dönemde doktor önerisi ile aldığı tekrarlayan yüksek doz (450.000 ve 750.000 IU) D vitamini ile ilişkilendirilmiş ve bir olgunun hidrasyon, furosemid ve metilprednizolon tedavisine dirençli hiperkalsemisinin devam etmesi nedeni ile literatürde D vitamin intoksikasyonu olgularında başarı ile kullanılan oral alendronat tedavisi kullanılmış ve normokalsemi sağlanmış idi (106).

Çalışmamızın kısıtlılıkları olguların bilgilerinin geriye dönük dosya verilerinden elde edilmesi, hastanemiz genetik laboratuvarında bir dönem hiperkalsemi etiyolojisine yönelik bazı mutasyon tiplerinin taranamıyor olması, çalışmamızda izlenen hiperkalsemi olguları yalnızca yatarak tedavi alan, izlem takip verileri tam olan olgular olması nedeni ile kliniğimizde izlenen hiperkalsemi olgularının tamamını kapsamıyor olmasıdır. Ancak tüm bu kısıtlayıcılara rağmen hiperkalsemi tanı, tedavi ve takip verilerinin derlendiği, hiperkalseminin tüm yönleri ile ele alındığı detaylı bir çalışma olarak yorumlanmıştır.

Sonuç olarak hiperkalsemi çocukluk yaş grubunda da görülebilen, morbidite ile ilişkili olabilecek ve etiyolojisinde çok farklı hastalıkların olduğunun akılda tutulması gereken bir elektrolit bozukluğudur. Hiperkalsemi olgularının spesifik başvuru bulguları olmaması tanının gecikmesine ve gözden kaçmasına sebep olabilir. Hiperkalsemi tanısı değerlendirilir iken serum kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyumun beraber yorumlanması ve gereklilik halinde birbiri yerine kullanılabileceğinin akılda tutulması önemlidir. Çalışmamızın hiperkalsemi konusunda farkındalığı artırmak, ayırıcı tanı ve tedavilerin düzenlenmesi konusunda kliniğimiz deneyimlerini paylaşarak yeni olguların izlenmesine ışık tutacak bir çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

1. Hiperkalsemi nedeni ile 10 yıllık dönemde endokrinoloji kliniğinde yatırılarak tedavi edilen 95 olgu mevcut idi. Ortalama başvuru yaşlarının 2 yaş olduğu, başvuru anında olguların %70 kadarının infant olduğu, %55 kadarının kız cinsiyette olduğu, olguların %14'ünün prematur doğum öyküsüne sahip olduğu, %16'sının düşük doğum ağırlığı olduğu, olguların %70 kadarının 10 yıllık periyodun son üç yıllık döneminde yatırılarak izlendiği, olguların tanı dağılımlarının; %12,6 hiperparatiroidizm, %9,5 D vitamin intoksikasyonu, %6,3 dehidratasyona sekonder geçici hiperkalsemi, %5,3 subkutan yağ nekrozu, %5,3 CaSR mutasyonuna sekonder familial hipokalsiürik hiperkalsemi, %3,2 Cyp24A1 ve SLC34A1 mutasyonuna sekonder idiyopatik infantil hiperkalsemi, %1,1 Williams Sendromuna sekonder hiperkalsemi, %1,1 Psödo-Bartter Sendromuna sekonder hiperkalsemi, %1,1 distal renal tübüler asidoza sekonder hiperkalsemi, %1,1 hipofosfatazyaya sekonder hiperkalsemi olduğu, olguların %63'nün hafif hiperkalsemiye sahip olduğu, hafif hiperkalsemi ile başvuran olguların %75'inin yenidoğan döneminde olduğu saptandı. Hiperkalsemi nedeni ile izlenen olguların, 10 yıl içerisinde endokrinoloji kliniğinde yatarak izlenen olguların %1,5 kadarını oluşturduğu saptandı.
2. Tüm hiperkalsemi olgularının serum albumine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ile iyonize kalsiyum arasında korelasyon saptandığı ve düzeltilmiş albuminin vakaların %97'sini hiperkalsemik olarak saptadığı tespit edildi.
3. Tüm hiperkalsemi olgularının %12,6'sı hiperparatiroidizm idi. Hiperparatiroidizmli olgularının %66,4'ü paratiroid adenomu, %16,6'sı primer hiperparatiroidi, %8,3'ü CaSR homozigot inaktive edici mutasyona sekonder ciddi neonatal hiperparatiroidizm, %8,3'ü paratiroid karsinomu idi.
4. Hiperparatiroidizm olgularının ortalama başvuru yaşının 11 civarı olduğu ve %75'inin kız olduğu, %67'sinin adolesan dönemde olduğu, %25'inin çocukluk yaş grubunda %8'inin yenidoğan olduğu saptandı.
5. Hiperparatiroidizm olgularının %33'ünde obsesif kompulsif bozukluk, renal taş, mental motor retardasyon gibi ek hastalıkların olduğu, %25'inde fluoksetin, Scholl solüsyonu gibi ilaç tedavilerinin kullanıldığı, %25 kadarında anne baba arasında akrabalık olduğu, %25 kadarında ailede renal taş öyküsü olduğu görüldü.

6. Hiperparatiroidizm olgularının %90 kadarının semptomatik olduğu görüldü. Başvuru anında hiperparatiroidizme sekonder hiperkalsemi olgularının %58'si orta düzey hiperkalsemi, %33'ü hafif hiperkalsemi, %8'i ağır hiperkalsemi tablosunda başvurmuş ve ortalama serum kalsiyumu 13 mg/dl ile yüksek ve eşlik eden serum PTH düzeyleri, iyonize kalsiyum yüksekliği olduğu saptandı.
7. Hiperparatiroidizm olgularının %25'i yalnızca intravenöz hidrasyon tedavisi almış iken, %75'i furosemid + hidrasyon, %41'i metilprednizolon + furosemid + hidrasyon tedavisi almış idi. Olguların %66'sına preoperatif pamidronat tedavisi, %33'üne sinakalset tedavisi uygulandığı saptandı.
8. Hiperparatiroidizm olgularının %75'inde ultrason ve sintigrafi ile paratiroid adenomu saptanmış, %83'üne paratiroid cerrahisi uygulanmış idi. Cerrahi uygulanan olguların postoperatif patoloji sonuçlarında; %75'inin paratiroid adenomu, %8'inin paratiroid karsinomu, %8'inin hiperplazik paratiroid dokusu ile uyumlu olduğu görüldü. Olguların medikal tedavi ile cerrahi yapılması arasında geçen ortalama süre; 35 gün, olduğu görüldü.
9. Neonatal ciddi hiperparatiroidizm tanısı alan olgunun ailede hiperkalsemi olması nedeni ile yapılan CaSR gen analizinde homozigot inaktive edici mutasyon tespit edildi ve her iki ebeveynde de CaSR heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi.
10. D vitamini intoksikasyonu nedeni ile takip edilen olguların %55'i kız, tamamı infant yaş grupta ve ortalama başvuru yaşı 8 ay civarında idi. Olguların %33'ünün prematurite ve düşük doğum ağırlığı öyküsü var idi. Olguların %11'inin doktor önerisi ile D vitamin yüksek dozda alım öyküsü olduğu tespit edildi.
11. D vitamini intoksikasyonu olgularının %77'sine eşlik eden hipotoni, hidronefroz, anemi gibi hastalıklar var iken kronik ilaç kullanım öyküsü yok idi.
12. D vitamini intoksikasyon olgularının %44' ünün başvuru anında fizik muayene bulguları normal iken, %33' ünde 1-2/6 şiddetinde kardiyak üfürüm, %22'sinde aksiyal hipotoni tespit edildi. Olguların rutin kontrol sırasında ya da huzursuzluk, kabızlık ve büyüme geriliği yakınmaları ile getirildiğinde hiperkalseminin farkedildiği saptandı.
13. D vitamini intoksikasyon olgularının başvuru anında ortalama serum kalsiyum; 13,4 mg/dl ve ortalama 25OHD vitamin düzeyi; 152 ng/ml olarak tespit edildi. Olguların %55'i başvuru anında orta düzey hiperkalsemi, %33,3'ü ağır hiperkalsemi, %11,1'i hafif hiperkalsemi düzeyinde tespit edilmiş idi.

- 14.** D vitamini intoksikasyon olgularının renal ultrason bulgularının %22'si normal saptanır iken, %66,6'sında nefrokalsinozis ve kristoloid olduğu tespit edildi.
- 15.** D vitamini intoksikasyonu nedeni ile izlenen olguların serum kalsiyum - 25OHD vitamin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.
- 16.** D vitamini intoksikasyon olgularının %11'i yalnızca intravenöz hidrasyon tedavisi almış iken diğer olguların hidrasyon tedavisinin yanı sıra %88 olguda furosemid, %55 olguda metilprednizolon, %55 olguda pamidronat tedavisi uygulandığı görüldü. Olguların tedavi sonrası %36'sında normokalsemi sağlanır iken, %64'ünde orta düzeyde hiperkalsemi devam etmekte idi.
- 17.** Dehidratasyona sekonder gelişen hiperkalsemi nedeni ile izlenen olguların ortalama başvuru yaşı 4 ay olduğu, tamamının infant yaş grupta ve kız olduğu, %20'sinde prematurite öyküsü olduğu, %50'sinde eşlik eden anemi, büyüme gelişme geriliği ve aort stenozu gibi ek hastalıklar mevcut olduğu ve bir olgunun aldactazid kullanım öyküsü olduğu görüldü.
- 18.** Dehidratasyona sekonder gelişen hiperkalsemi olgularının %50'sinin kusma, %50'sinin beslenmede azalma nedeni ile başvurusu sırasında hiperkalsemi saptandığı ve başvuru anında tamamında hafif dereceli dehidratasyon bulguları olduğu görüldü.
- 19.** Dehidratasyona sekonder gelişen hiperkalsemi olgularının ortalama başvuru serum kalsiyumu; 11mg/dl civarında ve eşlik eden iyonize kalsiyum yüksekliği tespit edildi. Olguların ortalama yatış süresi 3 gün ve bu süre zarfında olguların tamamına intravenöz hidrasyon tedavisi uygulanmış iken, %33 kadarına hidrasyonun tedavisinin yanı sıra furosemid tedavisi uygulandığı saptandı. Olguların tamamında tedavi sonrası kalsiyum düzeylerinin normal aralıkta olduğu görüldü.
- 20.** Subkutan yağ nekrozu olgularında 18 gün civarında hiperkalsemi tespit edildiği görüldü. Olguların %80' nin term doğum öyküsüne sahip ve normal doğum ağırlıklı olduğu görüldü. Olguların tamamının hipoksi nedeni ile yenidoğan döneminde yatış öyküsü var idi. Olguların %60'ının hipotermi tedavisi sonrası izlemlerinde, %40'ının solunum sıkıntısı ve ateş gibi nedenler ile getirildiği sırada hiperkalsemi saptandığı görüldü.
- 21.** Subkutan yağ nekrozu olgularının tamamının başvuru anında yapılan fizik muayenesinde sırt bölgesinde cilt altında hiperemik, nodüler subkutan yağ nekrozu ile uyumlu olan lezyonlar saptandığı öğrenildi.

- 22.** Subkutan yağ nekrozu olguların %60'nın renal ultrason bulguları normal iken, %40'ında nefrokalsinozis ve kristoloid bulgularının olduğu izlendi.
- 23.** Subkutan yağ nekrozu olgularının başvuru anında ortalama serum kalsiyum; 11 mg/dl civarında idi. Olguların ortalama hidrasyon süresi 4 gün ve olguların %20'si yalnızca hidrasyon tedavisi alır iken, %20'sine hidrasyon furosemid, metilprednizolon, pamidronat uygulanmış, %60'ına hidrasyon ve furosemid tedavisi uygulanmış idi. Olguların %80'inde normokalsemi sağlandığı, %20'sinde hafif düzeyde hiperkalseminin devam ettiği tespit edildi.
- 24.** Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının ortalama başvuru yaşı; 2 yıl ve olguların %80'inin infant dönemde, %20'sinin adolesan dönemde olduğu görüldü. Olguların %60'ı erkek idi. Olguların %20'sinin prematur doğum ve düşük doğum ağırlığı öyküsü mevcut idi. Olguların %40'ında anne-baba arasında akrabalık, %80'inde ailede renal taş öyküsü mevcut idi. Olguların; rutin poliklinik kontrolü sırasında ve kabızlık, karın ağrısı, anal apse gibi yakınmalar nedeni ile getirildikleri sırada hiperkalsemi saptandığı görüldü. Olguların %60'ı hafif, %40'ı orta düzey hiperkalsemiye sahip ve olguların başvuru anında ortalama serum kalsiyum; 11,8 mg/dl, eşlik eden hipokalsiüri, normal ya da yüksek PTH düzeyleri olduğu tespit edildi.
- 25.** Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının %40'ında renal ultrasonda nefrokalsinozis ve kristoloid görünümü olduğu görüldü.
- 26.** Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının tamamı hidrasyon tedavisi uygulanır iken, %80'ine sinakalset tedavisi eklendiği, %60'ına kalsiyum fakir diyet, %60'ına furosemid, %40'ına metilprednizolon, %20'sine pamidronat tedavisi eklendiği ve tedavi sonrası %80 oranında normokalsemi sağlandığı görüldü.
- 27.** Familial hipokalsiürik hiperkalsemi olgularının %80 kadarında CaSR de heterozigot mutasyon tespit edilirken, %20 kadarında CaSR de homozigot mutasyon tespit edilmiş idi.
- 28.** İdiyopatik infantil hiperkalsemi ile izlenen olgulardan ikisinde Cyp24A1 ve birinde SLC34A1 gen analizinde mutasyon saptanmış ve olguların başvuru yaşı 4 ay civarında olup hafif hiperkalsemi düzeyinde başvurmuş idi.
- 29.** İdiyopatik infantil hiperkalsemi ile izlenen olguların düzenli D vitamini kullandığı ve Cyp24A1 heterozigot mutasyon saptanan bir olgunun annesinin

emzirme sürecinde 3 kez aralıklı olarak yüksek doz D vitamin tedavisi aldığı öğrenildi.

30. İdiyopatik infantil hiperkalsemi olgularının tamamına intravenöz hidrasyon tedavisi uygulanmış ve %60'a yakınında metilprednizolon ve furosemid tedavisi uygulanmış, tedavi sonrası bir olguda hafif derecede hiperkalsemi devam ettiği görülmüş idi.

31. Williams Sendromu'na sekonder hiperkalsemi tespit edilen infant olgu kabızlık şikayeti ile getirildiği sırada ağır hiperkalsemi tespit edilerek eşlik eden sendromik görünüm olması nedeni ile gönderilen 7q11.2 geninde delesyonu tespit edildiği görüldü. Olgunun başvuru anında yapılan ekokardiyografik incelemesi normal olarak tespit edilmiş idi.

32. Infant dönemde kilo alım azlığı nedeni ile başvuran ve başvuru anında hiperkalsemi ve metabolik alkaloz yanı sıra hipokalemi, hipofosfatemi, hipokloremi saptanan olguda Psödo-Bartter Sendromu düşünülmüş ve takipte kistik fibrozis tanısı alan olgunun kliniği bu durum ile ilişkilendirilmiş idi.

33. Infant dönemde kilo alım azlığı nedeni ile başvuru sırasında hiperkalsemi ve metabolik asidoz saptanan olguda distal renal tübüler asidoz düşünülerek çalışılan ATP6V1B1 gen analizinde homozigot mutasyon ve sensörinoral işitme kaybı saptanarak klinik ile uyumlu bulunmuş idi.

34. Huzursuzluk nedeni ile başvuran hiperkalsemi ve ALP düşüklüğü saptanan infant olguda hipofosfatazya ön tanısı ile gönderilen ALPL gen analizinde heterozigot mutasyon saptanmış idi.

35. Diğer hiperkalsemi olgularının ortalama başvuru yaşı 10 ay civarında ve %85 kadarı infant dönemde, %7'si yenidoğan döneminde, %7'si çocukluk döneminde ve %55'i erkek idi.

36. Diğer hiperkalsemi olgularının %13,7'sinde prematur doğum öyküsü mevcut ve %13,7'sinde düşük doğum ağırlığı öyküsü olduğu, olguların %45'inde farklı eşlik eden ek hastalık mevcut ve %15,7'sinde antiepileptik, antikonjestif, diazoksit ve levotiroksin kullanım öyküsü vardı. Olguların %72'sinde D vitamin kullanım öyküsü var iken, olguların %4 kadarında gebelik sırasında maternal yüksek doz D vitamin kullanım öyküsü mevcut idi. Olguların %25,5'inin soy geçmişinde akraba evliliği olduğu ve %25,5'inin ailede renal taş öyküsü olduğu öğrenildi.

- 37.** Diğer hiperkalsemi olgularının hastane başvuru nedenleri arasında; %17,6 rutin kontrol, %15,7 kabızlık, %11,8 büyüme gelişme geriliği, %7,8 kusma, %7,8 huzursuzluk, %3,9 idrarda renk değişikliği ve %35,3 oranında ateş, öksürük, döküntü gibi sebepler var idi.
- 38.** Diğer hiperkalsemi olgularının başvuru anında ortalama serum kalsiyum; 11,5 mg/dl ve olguların %80,4'ünde hafif hiperkalsemi, %19,6'sında orta düzeyde hiperkalsemi olduğu saptandı.
- 39.** Diğer hiperkalsemi olgularında serum düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum arasında korelasyon saptandı.
- 40.** Diğer hiperkalsemi olgularının %57'sinin renal ultrason bulguları normal iken %19'unda kristoloid, %8'inde nefrokalsinozis, %16'sında yapısal böbrek anomalisi olduğu tespit edildi.
- 41.** Diğer hiperkalsemi olgularının tedavi süresince tüm olgulara intravenöz hidrasyon uygulanmış olup %25'ine furosemid tedavisi, %21,5'ine kalsiyum fakir diyet, %15'ine metilprednizolon, bir olguya intravenöz pamidronat, bir olguya oral alendronat, bir olguya sinakalset tedavisi eklendiği görüldü. Tedavi sonrasında olguların %72,5'inde normokalsemi sağlanır iken, %23,5'inde hafif, %4'ünde orta düzey hiperkalseminin devam ettiği gözlemlendi.
- 42.** Diğer hiperkalsemi olgularının %72 kadarında hiperkalsemi anında PTH normal ya da yüksek saptanmış ve bu olguların %56 kadarında hipokalsiüri tespit edilmiş ve %13 kadarının anne ya da babasında hafif derecede hiperkalsemi saptandığı öğrenildi.
- 43.** Diğer hiperkalsemi olgularından familial hipokalsiürik hiperkalsemi ön tanısı ile %19'unda CaSR, %17'sinde idiyopatik infantil hiperkalsemi ön tanısı ile Cyp24A1 gen analizi gönderilmiş ve normal olarak sonuçlanmıştır. CaSR gen analizi normal saptanan iki olguda şüphe devam ettiği için bir olguda MLPA yöntemi ile çalışılarak, bir olguda familial hipokalsiürik hiperkalsemi tip 2 ön tanısı ile GNA11 geni çalışılarak normal tespit edilmiştir.
- 44.** Hiperkalsemi etiyolojisi belirlenememiş 51 olgunun %21'i normokalsemi sağlandıktan sonra takiplerine getirilmemiştir. Diğer olguların takip ve izlemleri devam etmekte idi.

7.KAYNAKLAR

1. Hancı V, Özbilgin Ş. Kalsiyum Dengesi Bozuklukları: Hipokalsemi-Hiperkalsemi. Yoğun Bakım Dergisi. 2018;12(1):43-58.
2. Diaz R. Calcium disorders in children and adolescents in Lifshitz. Pediatric endocrinology. Newyork: Informa healthcare; 2007. p. 475-95.
3. Aydede H. Sıvı ve elektrolit dengesi. Miller Anestezi. İzmir: Güven Kitabevi; 2010.
4. Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006;117(2):578-85.
5. Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. Pediatrics. 2005;115(3):736-43.
6. Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate, magnesium and vitamin D. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. 2015;28:7-32.
7. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism. 2011;25(4):561-72.
8. Brown EM. Mutations in the calcium-sensing receptor and their clinical implications. Hormone Research in Paediatrics. 1997;48(5):199-208.
9. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book: Elsevier Health Sciences; 2012.
10. Baird GS. Ionized calcium. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2011;412(9-10):696-701.
11. Zeisler EB. Determination of diffusible serum calcium. American journal of clinical pathology. 1954;24(5):588-93.
12. Basseto TP, Azzalis LA, Pereira EC, Junqueira VBC, Caputo LZ, Fonseca ALA, et al. Comparison between two methods of ionized calcium measurement in newborns. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2013;49(5):317-9.
13. Demir K, Böber E. Hipokalsemi ve Hiperkalsemi In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017. p. 4033-43.
14. Lee JJ, Plain A, Beggs MR, Dimke H, Alexander RT. Effects of phospho-and calciotropic hormones on electrolyte transport in the proximal tubule. F1000Research. 2017;6.
15. McLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: a review. The American journal of medicine. 1994;96(1):63-76.
16. Favus MJ, Bushinsky DA, Lemann Jr J. Regulation of calcium, magnesium, and phosphate metabolism. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2006;6:76-83.
17. Brown EM. Calcium sensing by endocrine cells. Endocrine pathology. 2004;15(3):187-219.
18. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. Physiological reviews. 2001;81(1):239-97.

19. Bringhurst F, Demay M, Kronenberg H. Hormones And Disorders Of Mineral Metabolism. 12 ed. saunders: An Imprint of Elsevier; 2011 2011. 1239-50 p.
20. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. The Journal of nutrition. 2005;135(11):2739S-48S.
21. Şenkal E, Ünüvar E, Seren L, Canan G, Durankuş F. D Vitamini Bakılmasının Gerekliliği ve Düzeylerinin Yorumu. Çocuk Dergisi. 2018;18(3):97-102.
22. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. Oxford: Backwell Science Ltd; 1995. 712-43 p.
23. Kovacs CS, Lanske B, Hunzelman JL, Guo J, Karaplis AC, Kronenberg HM. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1996;93(26):15233-8.
24. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. Acta dermato-venereologica. 2011;91(2):115-24.
25. Shubair ME, Shamala HA, Sirdah M. Parathyroid Hormone, Calcium and Phosphorus Levels in Hemodialysis Patients at Al-Shifa Hospital, Gaza-Palestine. IUG Journal of Natural Studies. 2015;22(1).
26. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. The American journal of clinical nutrition. 1999;69(5):842-56.
27. Plum LA DH. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. 2 ed. MF H, editor. New York: NY: Humana Press; 2010. 61-97 p.
28. Holick M, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: MJ F, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6 ed. Washington,: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 129-37.
29. Holick M. Vitamin D. In: Shills ME OJ, Shike M, Ross CA, editor. Modern Nutrition in Health and Disease. 9 ed. Baltimore: Williams & Williams; 1999. p. 329-45.
30. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(6):1689S-96S.
31. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Archives of internal medicine. 2007;167(11):1159-65.
32. Özkan B. D Vitamini Metabolizması In: Cinaz P, Darendeliler F, editors. Çocuk Endokrinolojisi, . 18.3. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 573-7.
33. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. Jama. 2006;296(23):2832-8.
34. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. Scandinavian journal of immunology. 2008;68(3):261-9.
35. Greenstein B, Wood DF. The endocrine system at a glance: John Wiley & Sons; 2011.

36. Tütüncüler F, Dilek E. Kalsiyum-Fosfat Dengesinin Düzenlenmesi In: Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatr. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2017. p. 4027-33.
37. Yaşar C. Hipokalsemi-Hiperkalsemi. In: Cinaz P, Darendeliler F, editors. Çocuk Endokrinolojisi. 18. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p. 535-7.
38. Sun M, Wu X, Yu Y, Wang L, Xie D, Zhang Z, et al. Disorders of Calcium and Phosphorus Metabolism and the Proteomics/Metabolomics-Based Research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8.
39. Umpaichitra V, Bastian W, Castells S. Hypocalcemia in children: pathogenesis and management. *Clinical pediatrics*. 2001;40(6):305-12.
40. Wilson D, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *Journal of medical genetics*. 1993;30(10):852-6.
41. Hasegawa T, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Tanaka N, Tsuchiya Y, et al. The transition from latent to overt hypoparathyroidism in a child with CATCH 22 who showed subnormal parathyroid hormone response to ethylenediaminetetraacetic acid infusion. *European journal of pediatrics*. 1996;155(3):255.
42. Bilous RW, Murty G, Parkinson DB, Thakker RV, Coulthard MG, Burn J, et al. Autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(15):1069-74.
43. Demir K, Böber E, Gökşen D, Karagüzel G, Özkan B, Turan S, et al. Endokrin açıdan iskelet displazileri. *Çocuk Dergisi*. 2014;14(1):1-15.
44. Sanjad S, Sakati NA, Abu-Osba Y, Kaddoura R, Milner R. A new syndrome of congenital hypoparathyroidism, severe growth failure, and dysmorphic features. *Archives of disease in childhood*. 1991;66(2):193-6.
45. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, Bai M, Coulthard MG, Davies M, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(15):1115-22.
46. Kifor O, McElduff A, LeBoff MS, Moore Jr FD, Butters R, Gao P, et al. Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):548-56.
47. Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H, Al-Sabban E, Praga M, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science*. 1999;285(5424):103-6.
48. Brandi M. Genetics of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(7 Suppl):27-34.
49. Levine MA, Germain-Lee E, de Beur SJ. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Hormone Research in Paediatrics*. 2003;60(Suppl. 3):87-95.
50. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Genomic imprinting*. 2008:27-40.
51. Thiele S, De Sanctis L, Werner R, Grötzinger J, Aydın C, Jüppner H, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type Ic defines

- a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively G_{α} -receptor interaction. Human mutation. 2011;32(6):653-60.
52. Chovastek S. Signs of Hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's Signs. Hospital Physician. 2000;43.
 53. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz Jr B, Cutler Jr GB. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 therapy in children with hypoparathyroidism. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(9):3389-95.
 54. Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. Pediatric Nephrology. 2013;28(8):1195-206.
 55. Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic disorders in children. Journal of Bone and Mineral Research. 2017;32(11):2157-70.
 56. Loughhead JL, Mughal Z, Mimouni F, Tsang RC, Oestreich AE. Spectrum and natural history of congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypocalcemia. Am J Perinatol. 1990;7(4):350-5.
 57. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. Current opinion in pediatrics. 2010;22(4):508.
 58. Drummond KN, Michael AF, Ulstrom RA, Good RA. The blue diaper syndrome: Familial hypercalcemia with nephrocalcinosis and indicanuria: A new familial disease, with definition of the metabolic abnormality. The American journal of medicine. 1964;37(6):928-48.
 59. Saarela T, Similä S, Koivisto M. Hypercalcemia and nephrocalcinosis in patients with congenital lactase deficiency. The Journal of pediatrics. 1995;127(6):920-3.
 60. Mitchell R. The prognosis in idiopathic hypercalcaemia of infants. Archives of disease in childhood. 1960;35(182):383.
 61. De Paolis E, Scaglione GL, De Bonis M, Minucci A, Capoluongo E. CYP24A1 and SLC34A1 genetic defects associated with idiopathic infantile hypercalcemia: From genotype to phenotype. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2019;57(11):1650-67.
 62. Szalat A, Shpitzen S, Tsur A, Koren IZ, Shilo S, Tripto-Shkolnik L, et al. Stepwise CaSR, AP2S1, and GNA11 sequencing in patients with suspected familial hypocalciuric hypercalcemia. Endocrine. 2017;55(3):741-7.
 63. Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2000;29(3):503-22.
 64. Özkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. The Turkish journal of pediatrics. 2012;54(2):93.
 65. Bergstrom WH. Hypercalciuria and hypercalcemia complicating immobilization. American journal of diseases of children (1960). 1978;132(6):553-4.
 66. McKay C, Furman WL. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. Cancer. 1993;72(1):256-60.
 67. Rodriguez-Soriano J, Garcia-Fuentes M, Vallo A, Álvarez-Granda J. Hypercalcemia in neonatal distal renal tubular acidosis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2000;14(4):354-5.

68. Bettinelli A, Ciarmatori S, Cesareo L, Tedeschi S, Ruffa G, Appiani AC, et al. Phenotypic variability in Bartter syndrome type I. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(10):940-5.
69. Alikışifoğlu A. Hiperkalsemi. In: G. K, editor. *Katkı Pediatri Dergisi*. 6 ed. Ankara 2005. p. 622-31
70. Auron A, Alon US. Hypercalcemia: a consultant's approach. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(9):1475-88.
71. Bereket A, Erdogan T. Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics*. 2003;111(4 Pt 1):899-901.
72. Nguyen M, Boutignon H, Mallet E, Linglart A, Guillozo H, Jehan F, et al. Infantile hypercalcemia and hypercalciuria: new insights into a vitamin D-dependent mechanism and response to ketoconazole treatment. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(2):296-302.
73. Mamedova E, Kolodkina A, Vasilyev EV, Petrov V, Belaya Z, Tiulpakov A. Successful Use of Denosumab for Life-Threatening Hypercalcemia in a Pediatric Patient with Primary Hyperparathyroidism. *Hormone Research in Paediatrics*. 2020;93(4):272-8.
74. Olcay N, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2015;7(4):280.
75. McNeilly J, Boal R, Shaikh M, Ahmed S. Frequency and aetiology of hypercalcaemia. *Archives of disease in childhood*. 2016;101(4):344-7.
76. Catalano A, Chilà D, Bellone F, Nicocia G, Martino G, Loddo I, et al. Incidence of hypocalcemia and hypercalcemia in hospitalized patients: Is it changing? *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2018;13:9-13.
77. Koltin D, Rachmiel M, Wong BY, Cole DE, Harvey E, Sochett E. Mild infantile hypercalcemia: diagnostic tests and outcomes. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(2):215-21. e1.
78. İlarslan NEÇ, Şıklar Z, Berberoğlu M. Childhood sustained hypercalcemia: a diagnostic challenge. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2017;9(4):315.
79. Thode J, Juul-Jørgensen B, Bhatia H, Kaerulf-Nielsen M, Bartels P, Fogh-Andersen N, et al. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1989;49(3):217-23.
80. Parent X, Spielmann C, Hanser AM. Corrected calcium: calcium status underestimation in non-hypoalbuminemic patients and in hypercalcemic patients. *Annales de biologie clinique*. 2009;67(4):411-8.
81. Lian IA, Åsberg A. Should total calcium be adjusted for albumin? A retrospective observational study of laboratory data from central Norway. *BMJ open*. 2018;8(4):e017703.
82. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics*. 2005;115(4):974-80.
83. Mallet E. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Hormone research*. 2008;69(3):180-8.

84. Lawson ML, Miller SF, Ellis G, Filler RM, Kooh SW. Primary hyperparathyroidism in a paediatric hospital. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1996;89(12):921-32.
85. Rapaport D, Ziv Y, Rubin M, Huminer D, Dintzman M. Primary hyperparathyroidism in children. *Journal of pediatric surgery*. 1986;21(5):395-7.
86. Li CC, Yang C, Wang S, Zhang J, Kong XR, Ouyang J. A 10-year retrospective study of primary hyperparathyroidism in children. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2012;120(4):229-33.
87. Cupisti K, Raffel A, Dotzenrath C, Krausch M, Röher HD, Schulte KM. Primary hyperparathyroidism in the young age group: particularities of diagnostic and therapeutic schemes. *World journal of surgery*. 2004;28(11):1153-6.
88. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Curlee K. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1999;134(6):651-5; discussion 5-6.
89. Bhadada SK, Bhansali A, Dutta P, Behera A, Chanukya GV, Mittal BR. Characteristics of primary hyperparathyroidism in adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2008;21(12):1147-53.
90. Hsu SC, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents: the Johns Hopkins Children's Center experience 1984-2001. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2002;17 Suppl 2:N44-50.
91. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clinical radiology*. 2010;65(4):278-87.
92. Belcher R, Mettrailer AM, Bodenner DL, Stack BC, Jr. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: a literature review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2013;77(3):318-22.
93. Dutta A, Pal R, Jain N, Dutta P, Rai A, Bhansali A, et al. Pediatric Parathyroid Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(12):2224-35.
94. Sadacharan D, Mahadevan S, Rao SS, Kumar AP, Swathi S, Kumar S, et al. Neonatal Severe Primary Hyperparathyroidism: A Series of Four Cases and their Long-term Management in India. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2020;24(2):196-201.
95. Al-Shanafey S, Al-Hosaini R, Al-Ashwal A, Al-Rabeeah A. Surgical management of severe neonatal hyperparathyroidism: one center's experience. *Journal of pediatric surgery*. 2010;45(4):714-7.
96. Wells SA, Jr., Farndon JR, Dale JK, Leight GS, Dilley WG. Long-term evaluation of patients with primary parathyroid hyperplasia managed by total parathyroidectomy and heterotopic autotransplantation. *Annals of surgery*. 1980;192(4):451-8.
97. Reh CM, Hendy GN, Cole DE, Jeandron DD. Neonatal hyperparathyroidism with a heterozygous calcium-sensing receptor (CASR) R185Q mutation: clinical benefit from cinacalcet. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):E707-12.

98. Loh KC, Leong KH, Low YP, Low CH, Yap WM. Primary hyperparathyroidism: a case with severe skeletal manifestations. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1995;24(6):874-8.
99. Döneray H, Özkan B, Özkan A, Koşan C, Orbak Z, Karakelleoğlu C. The clinical and laboratory characteristics of Vitamin D intoxication in children. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2009;39(1):1-4.
100. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):53-8.
101. Joshi R. Hypercalcemia due to hypervitaminosis D: report of seven patients. *Journal of tropical pediatrics*. 2009;55(6):396-8.
102. Toprak G, Hatun Ş. D vitamini yetersizliği ve D vitamini desteği konusunda pratisyen hekimlerin tutumları. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*. 2004;13(16):8.
103. Kara C, Çetinkaya S, Gündüz S, Can Yılmaz G, Aycan Z, Aydın M. Efficacy and safety of pamidronate in children with vitamin D intoxication. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2016;58(7):562-8.
104. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu A, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(3):224-41.
105. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(5):410-21.
106. Sezer RG, Guran T, Paketçi C, Seren LP, Bozaykut A, Bereket A. Comparison of oral alendronate versus prednisolone in treatment of infants with vitamin D intoxication. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(3):e122-5.
107. Ozer I, Ozcetin M, Yilmaz R. Case Report The Importance of Dietary Therapy in Acute Vitamin D Intoxication. *HK J Paediatr (new series)* 2011;16(3):180-3.
108. Strohm B, Hobson A, Brocklehurst P, Edwards AD, Azzopardi D. Subcutaneous fat necrosis after moderate therapeutic hypothermia in neonates. *Pediatrics*. 2011;128(2):e450-2.
109. Shumer DE, Thaker V, Taylor GA, Wassner AJ. Severe hypercalcaemia due to subcutaneous fat necrosis: presentation, management and complications. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2014;99(5):F419-21.
110. Alos N, Eugène D, Fillion M, Powell J, Kokta V, Chabot G. Pamidronate: Treatment for severe hypercalcemia in neonatal subcutaneous fat necrosis. *Hormone research*. 2006;65(6):289-94.
111. Foley TP, Jr., Harrison HC, Arnaud CD, Harrison HE. Familial benign hypercalcemia. *J Pediatr*. 1972;81(6):1060-7.
112. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, Bertocchio JP, Travers C, Simian C, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types 1 and 3 and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(5):2185-95.
113. Auwerx J, Brunzell J, Bouillon R, Demedts M. Familial hypocalciuric hypercalcaemia--familial benign hypercalcaemia: a review. *Postgraduate medical journal*. 1987;63(744):835-40.

114. Vahe C, Benomar K, Espiard S, Coppin L, Jannin A, Odou MF, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):19.
115. Marx SJ. Familial hypocalciuric hypercalcemia. *The New England journal of medicine*. 1980;303(14):810-1.
116. Pearce SH, Wooding C, Davies M, Tollefsen SE, Whyte MP, Thakker RV. Calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcaemia with recurrent pancreatitis. *Clinical endocrinology*. 1996;45(6):675-80.
117. Scheers I, Sokal E, Limaye N, Denoncin C, Stephenne X, Pirson Y, et al. Cinacalcet sustainedly prevents pancreatitis in a child with a compound heterozygous SPINK1/AP2S1 mutation. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2019;19(6):801-4.
118. Mayr B, Schnabel D, Dörr HG, Schöfl C. Genetics in Endocrinology: Gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *European journal of endocrinology*. 2016;174(5):R189-208.
119. Díaz-Soto G, Rocher A, García-Rodríguez C, Núñez L, Villalobos C. The Calcium-Sensing Receptor in Health and Disease. *International review of cell and molecular biology*. 2016;327:321-69.
120. Madhavan P, Van Do TH, Bale A, Majumdar S. A Novel Mutation in Calcium-Sensing Receptor Presenting as Familial Hypocalciuric Hypercalcemia in a young man. *AACE clinical case reports*. 2019;5(4):e226-e9.
121. Lightwood R, Stapleton T. Idiopathic hypercalcaemia in infants. *Lancet (London, England)*. 1953;265(6779):255-6.
122. Mitchell RG. The prognosis in idiopathic hypercalcaemia of infants. *Arch Dis Child*. 1960;35(182):383-8.
123. Pronicka E, Ciara E, Halat P, Janiec A, Wójcik M, Rowińska E, et al. Biallelic mutations in CYP24A1 or SLC34A1 as a cause of infantile idiopathic hypercalcemia (IIH) with vitamin D hypersensitivity: molecular study of 11 historical IIH cases. *Journal of applied genetics*. 2017;58(3):349-53.
124. Woods GN, Saitman A, Gao H, Clarke NJ, Fitzgerald RL, Chi NW. A Young Woman With Recurrent Gestational Hypercalcemia and Acute Pancreatitis Caused by CYP24A1 Deficiency. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016;31(10):1841-4.
125. Figueres ML, Linglart A, Benaïme F, Allain-Launay E, Roussey-Kessler G, Ryckewaert A, et al. Kidney function and influence of sunlight exposure in patients with impaired 24-hydroxylation of vitamin D due to CYP24A1 mutations. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(1):122-6.
126. Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, Dursun I, Patti M, Kranz B, et al. Autosomal-Recessive Mutations in SLC34A1 Encoding Sodium-Phosphate Cotransporter 2A Cause Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(2):604-14.

127. Santoro D, Caccamo D, Lucisano S, Buemi M, Sebekova K, Teta D, et al. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the renin-angiotensin system. *BioMed research international*. 2015;2015:145828.
128. Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K, Sakaki T, Vilboux T, Ciccone C, et al. 1,25-(OH)₂D-24 Hydroxylase (CYP24A1) Deficiency as a Cause of Nephrolithiasis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2013;8(4):649-57.
129. Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, Molinari PP, Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2009;98(10):1628-31.
130. Madsen JOB, Sauer S, Beck B, Johannesen J. CYP24A1 Mutation in a Girl Infant with Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(1):83-6.
131. Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, Souberbielle JC, Ryckewaert A, Vantyghem MC, et al. CYP24A1 Mutations in a Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for a Recessive Trait. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(10):E1343-52.
132. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*. 2001;107(5):1192-204.
133. Letavernier E, Rodenas A, Guerrot D, Haymann JP. Williams-Beuren syndrome hypercalcemia: is TRPC3 a novel mediator in calcium homeostasis? *Pediatrics*. 2012;129(6):e1626-30.
134. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, Katz U, Modan-Moses D. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;107(4):678-84.
135. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA, Shankar RR, Dimeglio LA. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. *Pediatrics*. 2004;114(4):1091-5.
136. De Rubens Figueroa J, Rodríguez LM, Hach JL, Del Castillo Ruiz V, Martínez HO. Cardiovascular spectrum in Williams-Beuren syndrome: the Mexican experience in 40 patients. *Texas Heart Institute journal*. 2008;35(3):279-85.
137. Maruyama K, Shinohara M, Hatakeyama S, Onigata K. Distal renal tubular acidosis associated with hypercalcemia and nephrocalcinosis in an infant. *Pediatr Nephrol*. 2002;17(11):977-8.
138. Subasioglu Uzak A, Cakar N, Comak E, Yalcinkaya F, Tekin M. ATP6V1B1 mutations in distal renal tubular acidosis and sensorineural hearing loss: clinical and genetic spectrum of five families. *Renal failure*. 2013;35(9):1281-4.
139. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2016;12(4):233-46.
140. Whyte MP, Rockman-Greenberg C, Ozono K, Riese R, Moseley S, Melian A, et al. Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(1):334-42.
141. Sismanlar Eyuboglu T, Dogru D, Çakır E, Cobanoglu N, Pekcan S, Cinel G, et al. Clinical features and accompanying findings of Pseudo-Bartter Syndrome in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(8):2011-6.

142. Szalat A, Shpitzen S, Tsur A, Zalmon Koren I, Shilo S, Tripto-Shkolnik L, et al. Stepwise CaSR, AP2S1, and GNA11 sequencing in patients with suspected familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine*. 2017;55(3):741-7.
143. Gigante M, Santangelo L, Diella S, Caridi G, Argentiero L, D'Alessandro MM, et al. Mutational Spectrum of CYP24A1 Gene in a Cohort of Italian Patients with Idiopathic Infantile Hypercalcemia. *Nephron*. 2016;133(3):193-204.
144. Yesiltepe Mutlu G, Ozsu E, Kalaca S, Yuksel A, Pehlevan Y, Cizmecioglu F, et al. Evaluation of vitamin D supplementation doses during pregnancy in a population at high risk for deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(6):402-8.



8.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I. Bireysel Bilgiler

Adı – Soyadı: Sümeyye EVSİLE

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu:

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitimi

SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi (2017-2021)

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi (2010-2016)

Amasya Anadolu Öğretmen Lisesi (2005-2009)

Amasya Zübeyde Hanım Üçler İlköğretim Okulu (1998-2005)

III. Ünvanları

Tıp doktoru (2016)

IV. Mesleki Deneyimi

- T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Asistan Doktor (2017-halen)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Şemdinli Devlet Hastanesi Acil Hekimi (2016 Eylül - 2017 Nisan)

V. Bilimsel İlgil Alanları

- Sümeyye Evsile, Mutlu Uysal Yazıcı, Ebru Azapağası. Suda Boğulma Tanısıyla Gönderilen ve Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi Tanısı Alan Adolesan Olgusu 16. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi-2019.Poster bildirisi
- Sümeyye Evsile, Esmâ Açoğlu. Anaflaksi ve Vaskülitte Prezente Olan Kist Hidatik Olgusu5. Bahar Pediatri Günleri Kongresi-2020 Poster Bildiri

VI. Diğer Bilgiler

Neonatal Resüsitasyon Programı Kursu (2020)

5. Bahar Pediatri Günleri Kongresi (2020)

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu(2020)

9.EKLER

Ek-1 Etik Kurul Beyan Formu



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

23/11/2020

Sayı : 2020-KAEK-141/26
Protokol No: E-20/11-032
Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

'Çocuk ve Adolesan Hiperkalsemi Olgularının Tanı Dağılımlarının, Klinik ve İzlem Verilerinin Değerlendirilmesi, Serum Kalsiyum Albumin İlişkisinin Yorumlanması ' adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Çan Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		ÇOCUK VE ADOLESAN HİPERKALSEMİ OLGULARININ TANI DAĞILIMLARININ ,KLİNİK VE İZLEM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ,SERUM KALSİYUM ALBÜMİN İLİŞKİSİNİN YORUMLANMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2020/11-032
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI E.A.H. BABÜR CAD. NO:44 (06080) ALTINDAĞ / ANKARA
	TELEFON	0312 305-61 83
	FAKS	
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR.SEMRA ÇETİNKAYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR.SALİHA ŞENEL			
	DESTEKLEYİCİ	-----			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	----			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒ UZMANLIK TEZ			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Cağrı Demir KARACAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ÇOCUK VE ADOLESAN HİPERKALSEMİ OLGULARININ TANI DAĞILIMLARININ ,KLİNİK VE İZLEM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ,SERUM KALSİYUM ALBUMİN İLİŞKİSİNİN YORUMLANMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/11-032

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☒		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BELGELERİ	Karar No:2020-032	Tarih: 18.11.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.CAN DEMİR KARACAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *
Prof. Dr. Can Demir KARACAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI	Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐
Prof. Dr. Saliha ŞENEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☐ H ☐
Prof./Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Demir KARACAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		ÇOCUK VE ADOLESAN HİPERKALSEMİ OLGULARININ TANI DAĞILIMLARININ ,KLİNİK VE İZLEM VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ,SERUM KALSİYUM ALBUMİN İLİŞKİSİNİN YORUMLANMASI					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2020/11-032					
Prof.Dr.Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Prof. Dr. Şenay ŞAĞAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Leyla AYDIN	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Doç.Dr.Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Uzmn.Dr.Erol Rauf AGİŞ	Farmakoloji	ANKARA MESLEK VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐
Dr.Öğret. Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Aysun ÖZDEMİR SOYDAN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐
Kenan AKSİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐

*:Tonlantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Prof.Dr.Can Demir KARACAN
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: Beyan Formu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlaledici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

12.04.2021

Dr. Sümeyye EVSİLE