

## FOSFOR METABOLİZMASI ve HİPOFOSFATEMİK RİKETS

Seminer Öğrencisi: Arş. Gör. Dr. Ali Tugay ÇELİK

**Seminer Danışmanı: Prof. Dr. Birgül KIREL**

### Fosfor

Doğada genelde oksijen ile birleşik olarak fosfat halinde bulunan fosfor, esansiyel bir elementtir. Toplam vücut fosforu yaklaşık olarak 650-700 gramdır. Vücut fosfatının %85'i hidroksiapatit olarak kemikte depolanır. Kalan kısmı hücre içinde, interstisiyel sıvıda veya serumda (%0,3) bulunur. (1)

Fosfor plazmada iki şekilde bulunur: organik (%70) ve inorganik form (%30). İnorganik fosforun % 10-15'i proteine bağlı halde, % 85'i ise böbreklerden ultrafiltre edilebilen serbest fosfat anyonları ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) şeklinde bulunur. Organik fosfor ise; hücre içinde (sitozolda veya mitokondride) ve hücre zarında (fosfolipid yapıda ve fosforile metabolik ara bileşiklerinin yapısında) yer alır. (1, 2)

İnorganik fosfatın vücutta kemik mineralizasyonu ve iskelet gelişimi, enerji metabolizması (ATP – kreatinin fosfat), hemoglobin vasıtasıyla dokulara oksijen taşınması (2,3-DPG), protein fosforilasyonu, hücre içi sinyal ileti sistemi, nükleotid ve fosfolipid metabolizması (hücrel ve hücre içi zarların fosfolipidleri, ribonükleik ve deoksiribonükleik asitler) ve tampon mekanizması gibi birçok önemli görevi mevcuttur. (2, 3) Tüm bu görevlerin yerine getirilmesinde gerekli fosfor kaynakları çok çeşitli kaynaklardan sağlanmaktadır. Organik fosfor; peynir, yumurta sarısı, et-balık, yağlı tohumlar, ceviz-fındık gibi kabuklu çerezler, baklagiller, fasulye-taneli sebzeler, bezelye gibi kaynaklardan sağlanır. İnorganik fosfor ise; **Disodyum Fosfat** (mısır gevreği, işlenmiş peynir, krema, işlenmiş sütler, jeller, dondurma, cheesecake, pudding, yağsız süt, makarna), **Monosodyum Fosfat** (Kolalı içecekler, yumurta sarısı, işlenmiş peynirler) ve **sodyum hekza-meta Fosfat** (Et, deniz ürünleri, kümes hayvanları) olarak vücuda alınır.(4)

Günlük fosfor ihtiyacı; National Institutes of Health (NIH) önerilerine göre 0 – 6 ay için 100 mg/gün, 7 – 12 ay için 275 mg/gün, 1 – 3 yaş arası için 460 mg/gün, 4 – 8 yaş arası için 500 mg/gün, 9 – 18 yaş arası için 1250 mg/gün, yetişkinlerde, hamile ve emziren kadınlarda ise 700 mg/gündür. (4)

Fosfor ve fosfat, birbirinin yerine kullanılsa da laboratuvarda ölçülen fosfat düzeyidir ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ). Açlık P konsantrasyonu yaşa göre değişiklik gösterir. Hayatın ilk 3 ayında P düzeyleri en yüksek seviyededir; **4.8-7.4 mg/dl**. 1-5 yaşında **4.5-6.5 mg/dl**'ye düşerken, erken adolesan dönemde **3.6-5.8 mg/dl**, geç adolesan ve erişkin dönemde **2.3-4.5 mg/dl** olur. Hücre içi serbest fosfat düzeyi de yaklaşık olarak serumdaki kadar, yani **3–6 mg/dL**'dir. (5)

## Fosfor Metabolizması

Diyet ile alınan fosfor; duodenum ve jejunumdan ve minimal ileumdan iki yolla emilir.

1. Parasellüler yol → pasif difüzyon, satüre olmaz.
2. Aktif transsellüler yol → Na bağımlı, satüre olabilir, kalsitriol ile uyarılır.

Düşük fosfor alımlarında duodenum, jejunum ve distal ileumdaki aktif sodyum bağımlı transsellüler emilim yolu etkindir. Yüksek fosfor alımlarında %60-80'i difüzyonla emilir. KBY ve vitamin D eksikliğinde sodyum bağımsız yol kontrolsüzdür, diyetteki fosfat emilimi çok güçlüdür. Fosfor tüm hücre membranlarında "Na-Pi transporter" ile taşınır: tip I, II ve III tanımlanmıştır. Proximal tübül apikal membranda → tip IIa (Npt2a, NaPi-IIa), tip IIc (Npt2c, NaPi-IIc), duodenum ve jejunum apikal yüzeyde → tip IIb Na-Pi; vasküler düz kas, kalp, osteoblast, akciğer, karaciğer gibi pek çok hücrede → tip III Pit1 ve Pit2 ile taşınır. (6, 7)

Böbrek glomerüllerinden süzülen fosfatın % 80-85'i proksimal tubulden, geri kalanı ise distal kıvrımlı tubulden ve toplayıcı tübüllerden geri emilir. Böbrek tubullerinden fosfatın geri emilimi, fosfatoninler olarak isimlendirilen birçok madde ile düzenlenir. Fosfatoninler, böbrekteki fosfat reabsorpsiyonunu engelleyerek hiperfosfatüri ve hipofosfatemiye yol açar.

Fosfatoninler (fosfatüriye yol açan ajanlar):

- Klotho/FGF23,
- Secreted frizzled-related protein 4, (sFRP4 : Anjiogenez modülatörü ve insülin sekresyonu inhibitörüdür).
- Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE: Kemik/böbrek hormonu ve vaskülarizasyon modülatörüdür).
- FGF7.

Klotho proteini; 13. kromozomun q kolunda bulunan Klotho geni üzerinden sentezlenen bir transmembran proteindir. FGF23 hormonu ise; 12. kromozomun p kolunda bulunan bir gen tarafından, hiperfosfatemi ve vitamin D artışına cevap olarak sentezlenen bir fosfatonindir. Klotho proteini; FGF23 hormonunun hücre zarındaki reseptörüne bağlanması için kofaktör görevi görür. (7-9)

Klotho geni birçok dokuda bulunur: Osteositler, osteoblastlar, böbrekler, paratiroid bezleri, endotel hücreleri, timus, lenf bezleri, ventrolateral talamik çekirdekler. Klotho proteini, bir “anti-aging” proteindir. Yaşlanmayla birlikte miktarı azalır.

Fosfor ve vitamin D metabolizmasında rol oynamaktadır. Diyetle fosfor alımının artması klotho gen ekspresyonunu arttırır. Normal fizyolojide, proksimal tubulusta bulunan sodyum/fosfat taşıyıcısının yapısındaki NaPi-2a proteini fosfat reabsorpsiyonunu sağlar. Klotho proteini, NaPi-2a proteininin yapısını bozar. Yapısı bozulan NaPi-2a proteini hücre içine girerek inaktif hale gelir. Fosfat geri emilemez ve fosfatüri olur.

Fosfat dengesinin sağlanmasında iki ana hormon görev alır: PTH ve FGF23. Serum PTH’sındaki artış, böbrekten fosfat geri emilimini ve serum fosfatını azaltırken; PTH düzeyindeki azalma, böbrekten fosfat geri emilimini ve serum fosfatını artırır. FGF23; artmış serum fosfat ve vitamin D düzeylerine yanıt olarak artar ve böbrek fosfat geri emilimini azaltarak serum fosfat düzeyini düşürür. 1,25(OH)<sub>2</sub> D salgılanmasını; PTH’daki yükselme uyarırken; FGF-23’deki yükselme baskılar. (10, 11)

D vitamini ile fosfor dengesi arasında sıkı bir bağ mevcuttur. Böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif D vit. sentezlenir. Hipokalsemi, hipofosfatemi ve PTH artışı; 1-alfa hidroksilazı aktive ederek aktif D vit. yapımını artırır. Aktif D vit. ise kemikten FGF23 yapımını artırır. FGF23 ve aktif D vit. artışı ile hiperkalsemi, hiperfosfatemi; 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek aktif D vit. yapımını azaltır. Aktif D vit. artışı; 24-hidroksilaz enzim aktivitesini arttırır ve inaktif vitamin D oluşur. (8, 10, 11)

### Hipofosfatemi

Hipofosfatemi, yaşa göre değerleri değişmekle beraber genel tanımı itibariyle serum fosfat seviyesinin kanda 2.5 mg/dL’den az olması (yenidoğanda 4 mg/dL’den daha düşük olması) olarak tanımlanır. Hipofosfatemi semptomları, plazma fosfat konsantrasyonu 2 mg/dl altına inmedikçe nadiren görülmektedir. Daha az bir kısmında ise semptom da yaratabilecek ciddi hipofosfatemi saptanabilir (< 1 mg/dl). (12, 13)

Fosfat; mitokondriyal apoptotik yolağı aktive ederek, büyüme plağında bulunan hipertrofik kondrositlerin ölümünü ve farklılaşmasını indükler. Yeni kemik oluşumu ile tamamlanan bu süreç, hipofosfatemi varlığında oluşamaz. Böylece, hipertrofik kondrosit sayısındaki belirgin artış, büyüme plağında riketse özgü genişlemenin ortaya çıkmasına yol açar.

Hipofosfatemi 3 mekanizma ile meydana gelir:

1. internal redistribüsyon (Artmış insülin sekresyonu, diyabetik ketoasidoz tedavisi, aç kemik sendromu (paratiroidektomi, tiroidektomi..), akut respiratuvar alkaloz);

2. azalmış intestinal absorpsiyon (Alım azlığı, kronik diyare, steatore, vitamin D eksikliği veya direnci, alüminyum/magnezyum içerikli antiasit ilaçlar, H2 reseptör blokeri kullanımı, niasin tedavisi);

3. artmış üriner atılım (Primer / Sekonder hiperparatiroidizm , herediter hipofosfatemik rikets, onkojenik osteomalazi, Fanconi sendromu, asetazolamid, tenofovir, imatinib gibi bazı ilaçlara bağlı).

Hipofosfatemisi; bulantı, kusma, kaslarda uyuşma, güçsüzlük, rabdomiyoliz, solunum kaslarının güçsüzlüğü → hipoventilasyon, eritrosit, lökosit ve trombosit fonksiyonlarında azalma → hemoliz, trombositopeni ve osteomalazi gibi semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir. (12-15)

#### Yenidoğan Döneminde Hipofosfatemisi

Serum fosforunun 4 mg/dL altında olmasıdır. Genellikle hafif (<3.5 mg/dL), orta (<2.5 mg/dL) ve ağır (<1.0 mg/dL) olarak ayrılır. Yenidoğanda, özellikle preterm bebeklerde hipofosfatemisi sıklıkla nutrisyonel nedenlere bağlıdır (güçlendirilmemiş anne sütü ile beslenme, fosfor desteği yetersiz uzun süreli parenteral beslenme). Uzun süre parenteral beslenenlerde fosfor eksikliğinin biyokimyasal belirtileri belirgindir, raşitik değişiklikler olabilir. (16, 17)

Glukoz infüzyonu yapılan infantlarda, artan insülinin fosforu hücre içine alıcı etkisiyle hipofosfatemisi görülebilir. Ağrı, sepsis gibi infantın hiperventilasyon yaptığı durumlarda CO<sub>2</sub>, hücre dışına geçer ve hipokapni gelişir ve respiratuvar alkaloz olur. Hücre içi pH artarak glukolizde hız kısıtlayıcı basamak olan fosfofruktokinaz aktive olur. Glukoz fosforilasyonu olacağından hücre içi P kullanımı artar, ihtiyaç nedeniyle hücre içine giren P'un serum konsantrasyonu düşmüş olur.

Nutrisyonel düzelme durumlarında, uzun süreli açlık sonrası artmış anabolik durum nedeniyle özellikle kas ve kemik gibi dokuların artmış fosfor ihtiyacına bağlı aç kemik sendromu gelişebilir. Aç kemik sendromunda hipofosfatemisi gelişmesinin nedeni kemik yapımı için fosforun kemik dokuya alınmasıdır. Ca, P, Mg gibi elementlerin hızla kemik dokuya geçişiyle serumda hipofosfatemisi, hipokalsemi, hipomagnezemi izlenir. Rikette, D vitamini tedavisi sonrasında da kemik yapımının hızla artması dolayısıyla fosforun fazla kullanılması aynı tabloyu ortaya çıkarır. (16, 17)

Klinik bulgular daha çok, orta - ağır hipofosfatemide gözlenir. Ciddi hipofosfatemisinin kardiyak, pulmoner, hematolojik ve SSS üzerine etkileri vardır:

- ❖ **Kas güçsüzlüğü ve eritrosit disfonksiyonu** (fosfatın intrasellüler sinyal iletimindeki rolü, ATP veya kreatin fosfat sentezindeki rolü)
- ❖ **Ventriküler fonksiyonda azalma , akut solunum yetmezliği ve ventilatörden ayıramama** (yetersiz doku oksijenasyonu ve diyafram kontraktilesinde azalma)
- ❖ **Hemoliz, trombosit ve beyaz küre disfonksiyonu,**

- ❖ **Rabdomiyoliz,**
- ❖ **Nadiren periferal nöropati, konvülsiyon ve koma.**

- Prematürenin Metabolik Kemik Hastalığı = Prematür Osteopenisi:

Prematürelere metabolik kemik hastalığına neden olan ana etken kalsiyum ve fosfor eksikliğidir. Genellikle birlikte görülmekle beraber baskın olan fosfor eksikliğidir. Fosfor eksikliği; kemik rezorpsiyonunu doğrudan artırır ve matris formasyonunu, kemik mineralizasyonunu azaltır.

Biyokimyasal bulgular 2-3 haftada, radyolojik bulgular genellikle 4-6 haftada gelişir. Hastaların çoğunda klinik tablo görülmez, sadece biyokimyasal anormallikler saptanır. Biyokimyasal anormalliklerin nedeni, Ca ve P'un eksikliğine bağlı aktif D vitamini düzeyinin artışıdır. D vitamini artışı ile birlikte bağırsaklardan Ca ve P emilimi artar ve kemikten de Ca ve P mobilizasyonu olur. Ancak P, daha çok hücre içi metabolik yollara yöneleceğinden hipofosfatemi daha belirgin görülür. (18, 19)

Hipofosfatemi nedeniyle kemik dokuya giremeyen Ca'un serumda yükselmesiyle PTH baskılanır, idrarda Ca atılımı artar ancak P atılımı düşük kalır.

Prematür Osteopenisi – Etiyoloji:

- **Alım azlığı** (P desteği yetersiz formülalar, uzun süre TPN..)
- **İntestinal emilim azlığı** (NEK, SIP gibi tablolarda)
- **Emilen Ca ve P'un kullanım azlığı** (fizyolojik hipokalsemiye artmış PTH yanıtı)
- **Mekanik direncin azalması** (prenatal uterus direncinin postnatal dönemde olmaması)
- **Uzamış immobilizasyon**
- **RDS, BPD, apne nedeniyle kullanılan diüretik ve metilliksantinler**
- **Steroid ve IV bikarbonat tedavileri.**

Prematür Osteopenisi – Laboratuvar:

- **Serum Ca düzeyi N veya ↑**
- **Serum P düzeyi ↓**
- **İdrar Ca atılımı ↑**
- **İdrar P atılımı ↓ 1,25 (OH) D vit ↑**
- **PTH düzeyi N**
- **ALP N veya ↑**

■ TRP ↑

Tübüler Fosfat Reabsorbsiyonu:

$$TRP = \left( 1 - \frac{\text{İdrar}_{\text{fosfor}} \times \text{Serum}_{\text{kreat}}}{\text{Serum}_{\text{fosfor}} \times \text{İdrar}_{\text{kreat}}} \right) \times 100$$

Tübüler fosfor reabsorbsiyon (TRP) aralığı normalde % 85-95 olup, % 95'in üzerindeki oran fosfor desteğinin yetersiz olduğunu gösteren önemli bir belirteçtir. Prematür osteopenisinde ön planda olan hipofosfatemi olduğundan; TRP'nin % 95'in üzerinde olması beklenen bulgudur.

Yenidoğan Hipofosfatemi – Korunma:

Term bebeklere verilecek formüla mamalar için önerilen P içeriği 20 - 70 mg/100 kcal'dir. Preterm formüla mamalar için önerilen P miktarı, 1987 ESPGAN'a göre 50 – 90 mg/kg/gündür. Daha yeni kaynaklarda 100 – 130 mg/kg/gün olarak belirtilmektedir. Bebek 2 kg veya 40 haftalık oluncaya kadar bu destek sürmelidir. Şiddetli preterm bebekler için 4 kg oluncaya kadar devam edilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir. Enteral veya parenteral besinlerde P içeriği kadar Ca/P oranı da önemlidir. Enteral beslenmede önerilen oran; ESPGAN'a göre 1.4 – 2 iken, AAP ise 1.9 olmasını önermektedir. TPN solüsyonları için önerilen oran ise 1.3 – 1.7'dir. (16, 17)

Tedavide; fosfat ve kalsiyum desteği yapılmalıdır. Bu bebeklerde kalsiyum da genellikle düşük olduğu için eğer kalsiyum desteği yapılmazsa hipokalsemi gelişir. Yeterli kemik mineralizasyonu için 100-220 mg/kg/gün enteral Ca desteği, 60-140 mg/kg/gün P desteği ve 400 IU D vitamini verilmelidir. Total parenteral beslemede 60-80 mg/kg/gün Ca ve 40 - 60 mg/kg/gün P desteği önerilmektedir. 2 haftadan uzun süren TPN tedavilerinde fosfat dozunun 1.3 katı kadar artırılması önerilmektedir. (16, 17)

Yenidoğan Olgusu

A.M.B. (D. No: 3093692) – 13 aylık, Kız hasta.

**Şikayeti:** Postnatal 46. günde sağ bacakta şişlik, çap artışı; postnatal 86. günde sağ kolda şişlik.

**Öykü:** İleri derece düşük doğum ağırlığı, prematürite, BPD, PDA, PAH, NEK, İntraventricüler kanama tanıları ile Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesinde takip edilmiş olan hastanın, postnatal 46. günde sağ bacakta şişlik ve çap artışı gelişmesi üzerine grafisinde, sağ femur cisim kırığı saptandığı; postnatal 86.

günde ise sağ kolda şişlik saptanması üzerinde grafilerinde sağ humerus shaft kırığı saptandığı öğrenildi.

**Özgeçmiş:** 26 hafta + 1 günlük, C/S ile 675 gr olarak doğduğu, İ.D.D.A. ve prematürite sebebiyle YDYBÜ'ye yatırıldığı, takiplerinde PDA saptanarak medikal kapama tedavisi aldığı, BDP + apne nedenli kafein, pentoksifilin tedavileri uygulandığı, NEK nedenli enteral beslenmesinin geciktiği, dönem dönem metabolik asidoz nedenli bikarbonat defisit mayisi verildiği, katekolamin dirençli hipotansiyon nedenli metilprednizolon almış olduğu, 28 gün TPN aldığı ve çok uzun süre immobil izlendiği öğrenildi.

**Soygeçmiş:** Aralarında akrabalık bulunmayan 28 yaş sağ-sağlıklı baba ile 26 yaş sağ-kronik hipertansiyon tanılı annenin 1. gebeliğinden 1. yaşayan olduğu öğrenildi. Ek özellik yok.

Takibinde prematür osteopenisi ile ilgili olarak; Postnatal 24. saat ve 3. gün bakılan P değerleri normal olduğu görülen ve TPN'sine 1 mEq/kg P eklenen hastanın, postnatal 7. gün bakılan P değeri 2.3 mg/dL olup TPN'de P desteği 2 mEq/kg'a çıkıldığı, 9. gün bakılan P değeri 1.2 mg/dL görüldüğü ve P desteği 4 mEq/kg'a çıkıldığı öğrenildi. P değerleri 4 mg/dL'nin üzerine çıkan hastanın P desteği kademeli olarak TPN'de 1 mEq/kg'a düşüldüğü ve enteral beslenmeye geçildikten sonra da Oral Joule solüsyonu ile 120 mg/kg/gün P desteği verilmeye devam edildiği, hipofosfatemisinin tekrarlamadığı görüldü.

Ca değerleri postnatal ilk 15 günde düşük seyreden(7.88 – 8.42 mg/dL) hastanın TPN'sinde Ca desteğinin kademeli olarak artırıldığı daha sonra Ca değerleri normal aralıkta saptanmasıyla kademeli olarak düşüldüğü ve enteral beslenme ile beraber 140 mg/kg/gün dozdan devam edildiği görüldü. Hastanın femur fraktürü izlenen postnatal 46. günde bakılan TRP: % 99 olmasının prematür osteopenisi lehine bulunduğu ve verilen P desteğinin artırıldığı görüldü. PTH düzeyi: Normal, ALP değerleri: Normal, 25 (OH) D vit. düzeyi: Normal ve idrar fosfor atılımının hipofosfatemik olduğu dönemde düşük seyrettiği ancak sonraki kontrollerde normal aralıklarda izlendiği görüldü.

Hastanın risk faktörlerinin bulunması, laboratuvarında hipofosfatemik, normokalsemik saptanması, TRP yüksekliği olması, idrar fosfor atılımının düşük olması, grafilerinde kemik mineral dansitesinin azaldığı ve kemik fraktürleri olduğu görülmesi üzerine hasta Prematür Osteopenisi olarak kabul edildi. Hastanın; YDYBÜ.'den postnatal 6. ayında 60 mg/kg/gün kalsiyum, 90 mg/kg/gün fosfor ve 400 IU/gün D vit. destekleri ile taburcu edildiği öğrenildi. Poliklinik kontrollerinde Ca, P, ALP, D vit., PTH düzeyleri ve TRP'si normal olduğu ve beslenmesi ile günlük gereksinimini karşıladığı görülmesi üzerine 7 aylıkken kalsiyum ve fosfor desteklerinin kesildiği öğrenildi.

## Hipofosfatemik Rikets

Böbrek fosfat kaybına bağlı gelişen hipofosfatemik rikets nedenleri:

### 1. X'e bağlı hipofosfatemik rikets

### 2. Otozomal dominant hipofosfatemik rikets

### 3. Otozomal resesif hipofosfatemik rikets

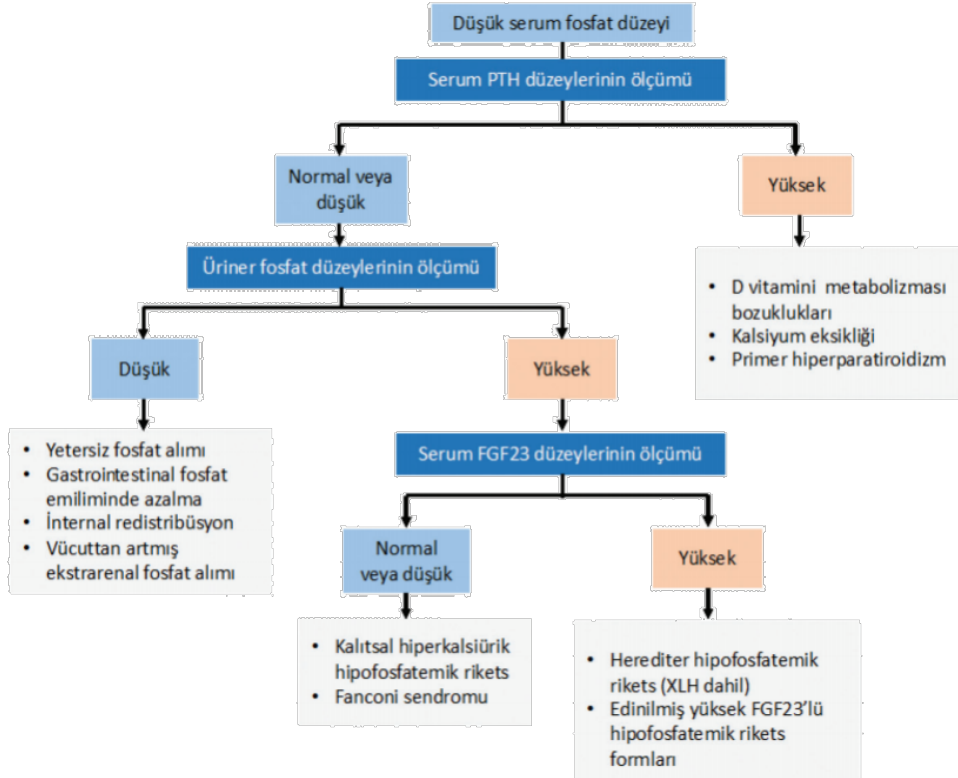
### 4. Hiperkalsiürinin eşlik ettiği hipofosfatemik rikets

- Hiperkalsiürinin eşlik ettiği otozomal resesif herediter hipofosfatemik rikets
- Dent hastalığı (X'e bağlı resesif hipofosfatemik rikets ve X'e bağlı hiperkalsiürik nefrolitiazis)
- idiyopatik hiperkalsiüri

### 5. Aşırı fosfatonin üretimi ile ilişkili hipofosfatemik rikets

- Tümör ile indüklenen rikets
- McCune-Albright sendromu
- Epidermal nevüs sendromu
- Nörofibromatozis

### 6. Fanconi sendromu

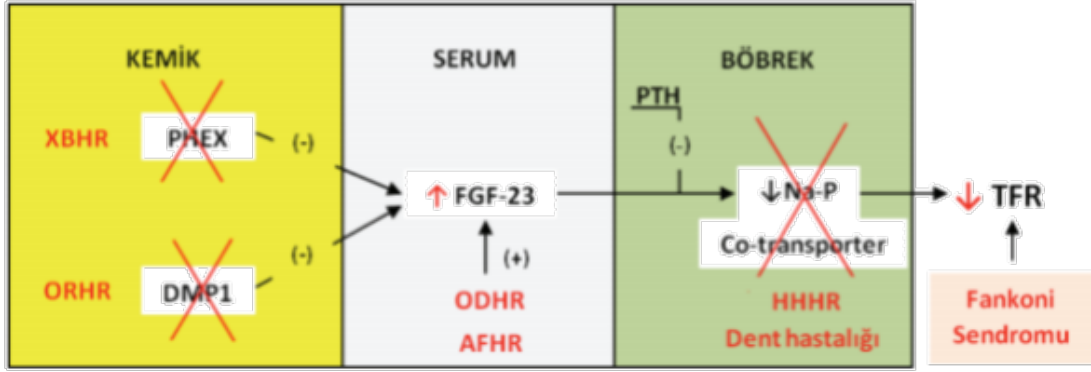




### X'e Bağlı Hipofosfatemik Rikets (XBHR)

X kromozomunun kısa kolu (Xp22.1) üzerinde bulunan PHEX (phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked) geninde bir mutasyon sonucu gelişir. Herediter hipofosfatemik rikets nedenleri arasında en sık görülen bozukluktur. Mutant gen kız taşıyıcılarda da hastalığa yol açar. Bu yüzden, hastalık X'e bağlı dominant bir bozukluk olarak bilinir. Hastalığın sıklığı 1/20.000'dir.

Bir pro-protein konvertaz olan "furin" ve metalik bir endopeptidaz olan "PHEX"; fosfatürik etkiye yol açan FGF-23'ü parçalar ve etkisiz hale getirir. PHEX'i kodlayan genin fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyon, PHEX üretiminin azalmasına bağlı olarak, serum FGF-23 düzeyinin artmasına ve XBHR'in gelişmesine neden olur. (10, 20-22)



Klinikte;

- Frontal bossing,
- Raşitik rozary,
- Eklem mesafesinde genişleme,
- "O" veya "X" bacak deformitesi,
- Boy kısalığı (doğum boyu normal),
- Kas güçsüzlüğü– kemik/eklem ağrıları,
- Eklem hareketlerinde azalma,
- Diş apseleri görülebilir.

Laboratuvarında;

- **Hipofosfatemi**
- Tubuler fosfat reabsorpsiyonu (TRP) **düşük ( < %85 )**
- Serum alkalin fosfataz **N veya ↑**
- Kalsiyum, PTH ve 25 (OH) D Vit **Normal**
- Hipofosfatemiye rağmen, **serum 1,25 (OH)<sub>2</sub> D düzeyi** uygunsuz bir biçimde **düşük** (1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi baskılanmış olduğundan) izlenir.

Hastalığın tanısı; aile öyküsü, klinik tablo, röntgen bulguları ve laboratuvar verileri (hipofosfatemi, düşük TRP, düşük serum 1,25(OH)<sub>2</sub> D Vit. ve normal serum kalsiyum, PTH ve 25(OH)D Vit. düzeyleri) ile konulur. Tanı PHEX geninde mutasyonun gösterilmesi ile doğrulanabilir.

Tedavisi; yaşam boyu süren palyatif bir tedavidir. Tedavide kalsitriol 25-70 ng/kg/gün 2 dozda ve elementer fosfor 30-70 mg/kg/gün 4-6 dozda oral yolla verilir. Tedavinin amacı serum fosfat düzeyini normalin alt sınırında ve serum alkalin fosfataz düzeyini normalin üst sınırında tutmaktır. Fosfor tuzları (sodyum fosfat, potasyum fosfat) kullanılır. Tabletler genellikle 250 -500 mg elementer fosfor içerir. Tablet alamayan çocuklar için “Joule solüsyonu” kullanılabilir: 136 g dibazik sodyum fosfat, 58.8 g %85’lik fosforik asit, 1000 ml distile su ile hazırlanan bu solüsyonun 1 ml’sinde 30 mg elementer fosfor bulunur. (20-22)

Hastalığın izleminde; tedavi uyumuna rağmen, klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelme yetersizse, fosfat ve kalsitriol dozları birlikte arttırılmalıdır. Tek başına fosfat dozunda yapılan artış; serum fosfat düzeyinin artmasına ve hipofosfateminin aktif D vitamini üretimini uyarıcı etkisini zayıflamasına neden olur. Serum 1,25(OH)<sub>2</sub> D vit. düzeyinde daha fazla bir düşüklük olur ve hipokalsemi daha da derinleşir. PTH sentezi üzerine de aktif D vitamininin baskılayıcı etkisini azalacağından, sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Hiperparatiroidizm kemik hastalığını kötüleştirir ve idrarla fosfat atılımını arttırır.

Tedavi sırasında gelişebilen sekonder hiperparatiroidizm nefrokalsinozis gelişimine yol açabilir. Nefrokalsinozis genellikle tedavinin ilk 3-4 yılında görülür, bu yüzden hastalar yıllık üriner ultrasonografi ile takip edilmelidir. Tedavi sırasında hiperkalsemi veya hiperkalsiüri (idrara kalsiyum > 4 mg/kg/gün) gelişirse, kalsitriol dozu azaltılmalıdır. Tam bir tedavi uyumu ile alt ekstremitelerde deformiteleri büyük oranda düzeldir. Bununla birlikte, birçok çocuğun düz kemik grafilerinde nutrisyonel riketsli olgularda görülen hafif veya orta düzeydeki radyolojik bulguların varlığı devam

eder. Tedavinin yanı sıra alt ekstremitelerde deformitelerin düzeltilmesi XBHR'li çocukların boy uzamasını arttırabilir. Tedavinin hastalığa ait pek çok bulguyu düzeltmesine karşılık, diş bulguları üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. (20-23)

#### Otozomal Dominant Hipofosfatemik Rikets

On ikinci kromozomun kısa kolunda (12p13) FGF23'ü kodlayan genin mutasyonu sonucu gelişir. Gendeki mutasyon proteolitik enzimlerin FGF-23'e yapışma bölgesini etkiler. Böylece; mutant FGF-23, normal PHEX ve furin aktivitesine rağmen, enzimatik parçalanmaya uğramaz. Artan FGF-23 aktivitesi, XBHR'li olgularda görülen klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulguların gelişmesine neden olur.

Tanı; FGF23 genindeki mutasyonun tespiti ile doğrulanabilir. Tedavide kalsitriol ve fosfat verilir. Böbrekten kaynaklanan fosfat atılımı hastalığın seyri sırasında nadiren de olsa spontan bir şekilde düzelebilir. Bu nedenle izlemede serum fosfat düzeyinin sık kontrolü gereklidir. (20, 24)

#### Otozomal Resesif Hipofosfatemik Rikets

Dentin matriks asidik fosfoprotein 1 (DMP1) geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyon sonucu gelişir. Bu genin osteositlerde eksprese olduğu gösterilmiştir. Gendeki mutasyon osteositlerde FGF-23 ekspresyonunun artışına neden olur. Bunun sonucunda hipofosfatemi ve hiperfosfatüri gelişir.

Klinik tablo, laboratuvar bulguları ve tedavi şekli XBHR ile benzerdir. (25)

#### Hiperkalsiürinin Eşlik Ettiği Hipofosfatemik Rikets

a) Hiperkalsiürinin eşlik ettiği otozomal resesif herediter hipofosfatemik rikets: SLC34A3 geninde fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyon

b) Dent hastalığı (X'e bağlı hiperkalsiürik nefrolitiazis): CLCN5 genindeki mutasyon

c) İdiyopatik hiperkalsiüri

Hiperkalsiürinin eşlik ettiği otozomal resesif herediter hipofosfatemik riketste; dokuzuncu kromozomun uzun kolunda (9q34) bulunan SLC34A3 geninde fonksiyon kaybına yol açan bir mutasyon sonucunda gelişir. Bu gen böbrekte "sodyum-fosfat co-transporter tip II-C" adlı taşıyıcı proteini kodlar. Taşıyıcı proteinin fonksiyon kaybı hiperfosfatüri ve hipofosfatemi ile sonuçlanır.

Bu bozuklukta fosfatoninlerin rolü olmadığı için 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi normaldir ve hipofosfatemiye uygun bir cevap olarak serum 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeyi artar. Artan aktif D vitaminine bağlı bağırsaklardan kalsiyum emiliminin artması sonucu PTH salgılanması baskılanırken, hiperkalsiüri

ve nefrolitiazis gelişir. Hiperkalsüri görüldüğünden bu hastaların tedavisinde kalsitriol kullanılmaz. (26)

Bu bozukluk düşük Na içerikli bir diyet, hidrasyon ve fosfat (1 - 2.5 g/gün elementer fosfor, 4-6 dozda) ile tedavi edilir. Hipofosfateminin düzeltilmesi ile 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeyi azalır ve idrarla kalsiyum atılımı normale döner. Tedaviye çok iyi yanıt alınır. Kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, riketsin radyolojik bulguları düzelir ve büyüme hızı artar.

Dent hastalığı: X'e bağlı hiperkalsürik nefrolitiaziste; CLCN5 genindeki mutasyona bağlı oluşur. Mutant gen proksimal renal tubulusun CLC-5 adlı "voltaj bağımlı klor kanalı"nda fonksiyon kaybına yol açar. Erkeklerde çok daha sık görülen hastalığın karakteristik bulguları; hipofosfatemi, hematüri, düşük molekül ağırlıklı proteinüri, artmış 1,25 (OH)<sub>2</sub> D Vit. Sentezi, hiperkalsüri, nefrokalsinozis ve ilerleyici böbrek yetmezliğidir. Olgular genellikle fosfor takviyesine yanıt verir. Bazı hastalara aktif D vitamini verilmesi gerekebilir. Bu tedavi kalsiyum atılımını artıracığı için dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır. İdrarla kalsiyum atılımını azaltmak için diyetle alınan sodyum miktarı azaltılmalıdır. Yine bu amaçla tiazid grubu diüretikler de kullanılabilir. (27, 28)

Aşırı fosfatonin üretimi ile ilişkili diğer hipofosfatemik rikets nedenleri

Tümör ile indüklenen rikets:

Mezodermal kökenli bir tümör tarafından üretilen fosfatoninlerin(özellikle FGF23) neden olduğu edinsel bir bozukluktur. Tümör genellikle iyi huylu ve boyut olarak küçük olup, kemik içinde bulunur. Hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları XBHR'de görülen bulgulardan daha ağırdır. Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü daha şiddetli; serum fosfat ve 1,25(OH)<sub>2</sub> D düzeyleri daha düşüktür. Tümör dokusunun çıkarılmasından sonra tüm bulguların birkaç hafta içinde normale dönmesi dikkat çekicidir. Tümörün çıkarılmadığı durumlarda XBHR için uygulanan tedavi verilmelidir.

McCune - Albright sendromu:

GNAS genindeki mutasyon sonucu GTP'nin Gα subunitinde fonksiyon artışına yol açan, klinikte **polyostotik fibröz displazi, hiperpigmente maküller** ve **poliendokrinopati** triadı ile karakterize bir sendromdur. Hastalarda, displastik kemik tarafından üretilen **FGF-23 artışı** mevcuttur. Bu durum fosfat kaybına bağlı rikets tablosuna yol açar. McCune-Albright sendromlu çocuklarda anormal kemik dokusunun çıkarılması, rikets bulgularını düzeltebilir. Kemik lezyonlarının yaygın olduğu olgularda XBHR için uygulanan tedavi verilir. (29)

Epidermal nevüs sendromu:

Epidermal nevüsün diğer organ sistemlerinin (yumuşak doku, göz, kalp, kemik, santral sinir sistemi ve ürogenital sistem) anormallikleri ile birlikteliği epidermal nevüs sendromu olarak adlandırılır. Lezyonlardan **aşırı fosfatın üretimi** sonucu hipofosfatemik rikets gelişir. Epidermal nevüsün çıkarılması bazı olgularda riketsin düzelmesi ile sonuçlanır. Çoğu olguda nevüs çıkarılmayacak kadar büyüktür. Bu olgularda XBHR için uygulanan tedavi verilir.

Fanconi sendromu:

Proksimal renal tubulus bozukluğu sonucu gelişen fosfatüri, bikarbonatüri, glukozüri, üratüri ve amino asidüri ile karakterize bir hastalıktır. Etiyolojisinde kalıtsal ve edinsel nedenler mevcuttur:

- **Kalıtsal:** sistinozis, tirozinemi tip 1, klasik galaktozemi, okülo-serebro-renal sendrom, fruktoz intoleransı ve Wilson hastalığı.

- **Edinsel:** böbrek transplantasyonu, nefrotik sendrom, renal ven trombozu, tarihi geçmiş tekrasiklin kullanımı ve cıva, bakır, aminoglikozid, ifosfamid intoksikasyonları. (30)

Hipofosfateminin yanı sıra bikarbonat kaybına bağlı gelişen metabolik asidoz da fizyopatolojide önemli bir rol oynar. Asidoz; kemikten mineral kaybına neden olur, kalsiyumun idrarla atılımını artırır ve  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini baskılar. Laboratuvarda hipopotasemi, hiponatremi, hipokalsemi, hipofosfatemik ve metabolik asidoz görülür. Serum  $1,25(\text{OH})_2$  düzeyi düşüktür. Tedavide altta yatan neden düzeltilmelidir. Bikarbonat, fosfat ve aktif D vitamininden oluşan bir tedavi verilir. (23, 28, 30)

### Rikets Ayırıcı Tanısı

Hastalık	Ca	P	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH) <sub>2</sub> D	iCa	iP
XBHR	N	↓	↑	N	N	GD	↓	↑
ODHR	N	↓	↑	N	N	GD	↓	↑
HHHR	N	↓	↑	N, ↓	N	GD	↑	↑
AFHR	N	↓	↑	N	N	GD	↓	↑
Fanconi sendromu	N	↓	↑	N	N	GD, ↑	↓, ↑	↑
DVBR tip 1	N, ↓	↓	↑	↑	N	↓	↓	↑
DVBR tip 2	N, ↓	↓	↑	↑	N	↑↑	↓	↑
D vitamini eksikliği	N, ↓	↓	↑	↑	↓	↓, N, ↑	↓	↑
Diyette Ca eksikliği	N, ↓	↓	↑	↑	N	↑	↓	↑
Diyette P eksikliği	N	↓	↑	N, ↓	N	↑	↑	↓
KBY	N, ↓	↑	↑	↑	N	↓	N, ↓	↓

XBHR: X'e bağlı hipofosfatemik rikets, ORHR: otozomal resesif hipofosfatemik rikets, ODHR: otozomal dominant hipofosfatemik rikets, HHHR: hiperkalsiüri ile ilişkili hipofosfatemik rikets, AFRH: artmış fosfatın üretimi ile ilişkili hipofosfatemik rikets, DVDR: D vitamini bağımlı rikets, KBY: kronik böbrek yetersizliği, Ca: kalsiyum, P: fosfat, ALP: alkalen fosfat, PTH: paratiroid hormon, 25(OH)D: 25-hidroksi D vitamini, 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25-dihidroksi D vitamini, iCa: idrar kalsiyum, iP: idrar fosfat, ↑: artmış, ↓: azalmış, N: normal ve GD: görece düşük.

Olgu

B.T.Ö. ( D. No: 932148) – 11 yaş, Erkek hasta.

**Başvuru Şikayeti:** Yürürken dengesini kaybetme, sık sık düşme, bacaklarda eğrilik ve her iki bacakta ağrı.

**Öykü:** Başvuru anında 18 aylık olan hastanın, 12 aylıkken yürümeye başladıktan sonra sık sık dengesini kaybederek düştüğü, bacaklarında ağrı olduğu, bacaklarını açarak yürüdüğü ve bacaklarında eğrilik görülmesi üzerine başvurduğu öğrenildi.

**Özgeçmiş:** Miadında, C/S ile 3200 gr olarak doğduğu, hastane yatışı olmadığı, nöromotor gelişim evrelerinin yaşitlarıyla uyumlu seyrettiği, 9 aya kadar anne sütü aldığı, bilinen bir hastalığı olmadığı öğrenildi.

**Soygeçmiş:** 39 yaş sağ – sağlıklı baba ile 30 yaşında sağ – sağlıklı annenin 3. gebeliğinden 2. yaşayan olarak doğduğu, 6 yaşındaki kız kardeşine de 1.5 yaşında iken benzer şikayetlerle başvurusunda hipofosfatemik rikets tanısı konulduğu ve tedavi altında olduğu öğrenildi.

**Fizik muayenesinde;** kilo: 11.800 gr (50 – 75p.), boy: 84 cm (75 p.), baş çevresi: 48 cm (50 – 75 p.) görüldü. Hastada pozitif muayene bulgusu olarak O-bain bacak deformitesi mevcuttu. Diğer sistemlere ait muayene bulguları normal saptandı.

**Laboratuvar tetkiklerinde;** Ca: 10.6 mg/dl, P: 2.4 mg/dl, ALP: 1048 U/L, PTH: 6.13 pg/ml, TRP: %84 görüldü, diğer parametreleri normal aralıklarda izlendi.

Hastaya; aile öyküsü + laboratuvar tetkikleri + görüntüleme bulguları olması üzerine X'e bağlı hipofosfatemik rikets tanısı konuldu. Kalsitriol ve fosfat tedavileri başlandı. Hastadan gönderilen PHEX gen mutasyonunun pozitif gelmesiyle tanı doğrulanmış oldu. Hastanın ablasından gönderilen PHEX gen mutasyonu da pozitif saptandı.

Takiplerinde 3 ayda bir poliklinik kontrolüne geldiği ve Ca, P, ALP, PTH, idrarda Ca/Cre düzeyleri ile değerlendirildiği, kalsitriol ve fosfat tedavileri ile Ç. Endokrinoloji B.D. tarafından izlenmeye devam ettiği görüldü. Yılda bir yapılan Üriner sistem USG'lerinde nefrokalsinozis görülmediği izlendi. Hastanın, güncel olarak boy: 144,5 cm (25 – 50 p.) olup boy kısalığı izlenmedi ve tedavi ile bacak O deformitesinde azalma izlendi.



# ZAYIF KEMİKLER GÜÇLÜ HAYALLER! 23 HAZİRAN XLH\* DÜNYA FARKINDALIK GÜNÜ

Bacaklarda şekil bozukluğu, yürüme bozukluğu, büyüme geriliği, boy kısalığı, kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, tekrarlayan diş apseleri, düzelmeyen raşitizm yakınmaları var ise XLH olabilirsiniz.  
Erken tanı ve tedaviyle güçlü kemikler.

\* X'e bağlı hipofosfatemik rikets

## Kaynakça

1. Campbell AK. Calcium as an intracellular regulator. *Calcium in Human Biology*: Springer; 1988. p. 261-316.
2. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *The Lancet*. 1998;352(9125):391-6.
3. Dawson R. Blood storage XXIV: red blood cell 2, 3-DPG and ATP maintenance for six weeks in CPD-adenine with higher phosphate, pyruvate, and dihydroxyacetone. *Transfusion*. 1977;17(3):242-7.
4. DRI. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. The National Academy Washington; 2005.
5. Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. *Nelson textbook of pediatrics*. 2008;18:2944-9.
6. ROOT AW, DIAMOND JR FB. Disorders of mineral homeostasis in the newborn, infant, child, and adolescent. *Pediatric endocrinology*: Elsevier; 2008. p. 686-769.
7. Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nature Reviews Nephrology*. 2010;6(4):207.
8. Razzaque MS. The FGF23–Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(11):611-9.
9. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, Densmore MJ, Taguchi T, Goetz R, et al. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *The FASEB Journal*. 2009;23(2):433-41.
10. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Forster R, Saini R, Hsieh J-C, et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2012;13(1):57-69.
11. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(9):1717-22.
12. Santos F, Fuente R, Mejia N, Mantecon L, Gil-Peña H, Ordoñez FA. Hypophosphatemia and growth. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(4):595-603.
13. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *The American journal of medicine*. 2005;118(10):1094-101.
14. Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: clinical consequences and management. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(7):1999-2003.
15. Sabbagh Y, Carpenter TO, Demay MB. Hypophosphatemia leads to rickets by impairing caspase-mediated apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(27):9637-42.
16. Yapıcıoğlu Yıldızdaş H DN, İnce Z. . Turkish Neonatal Society Guideline on fluid and electrolyte balance in the newborn. *Turk Pediatri Ars* 2018; . 2018:S55-S64.
17. Lyon A, McIntosh N. Calcium and phosphorus balance in extremely low birthweight infants in the first six weeks of life. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(12):1145-50.
18. Çaksen H, Öztürk A, Kurtoğlu S, Tuncel M. PREMATURELİK RİKETSİ Rickets of prematurity.
19. Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 1996.
20. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(11):4957-60.
21. Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS, Marsh DJ, Cowell CT, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3889-99.
22. GÖK F, KALMAN S, GATA ÇN. NADİR BİR RİKETS OLGUSU: HİPOFOSFATEMİK RİKETS. GÜLHANE TIP DERGİSİ (GTD) GÜLHANE MEDICAL JOURNAL (GMJ). 2002:450.



23. Prié D, Huart V, Bakouh N, Planelles G, Dellis O, Gérard B, et al. Nephrolithiasis and osteoporosis associated with hypophosphatemia caused by mutations in the type 2a sodium–phosphate cotransporter. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):983-91.
24. Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology*. 2002;143(8):3179-82.
25. Levy-Litan V, HersHKovitz E, Avizov L, Leventhal N, Bercovich D, Chalifa-Caspi V, et al. Autosomal-Recessive Hypophosphatemic Rickets Is Associated with an Inactivation Mutation in the *ENPP1* Gene. *The American Journal of Human Genetics*. 2010;86(2):273-8.
26. Chen C, Carpenter T, Steg N, Baron R, Anast C. Hypercalciuric hypophosphatemic rickets, mineral balance, bone histomorphometry, and therapeutic implications of hypercalciuria. *Pediatrics*. 1989;84(2):276-80.
27. Blanchard A, Curis E, Guyon-Roger T, Kahila D, Treard C, Baudouin V, et al. Observations of a large Dent disease cohort. *Kidney International*. 2016;90(2):430-9.
28. Cho HY, Lee BH, Choi HJ, Ha IS, Choi Y, Cheong HI. Renal manifestations of Dent disease and Lowe syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2008;23(2):243-9.
29. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating Mutations of the Stimulatory G Protein in the McCune–Albright Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(24):1688-95.
30. SütçÜ M, Kiliç A, Ünüvar E, GERENLİ N, Cantez MS, Özer I, et al. Hipofosfatemik Raşitizm ile Gelen Herediter Tirozinemili On Beş Yaşında Erkek Hasta: Ender Bir Vaka Sunumu. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi*. 2011;11(1).