

Pediyatrik Medulla Spinalis Yaralanmalarında Hiperkalsemi, Osteoporoz, Heterotopik Ossifikasyon

Hypercalcemia, Osteoporosis and Heterotopic Ossification in Pediatric Spinal Cord Injury

Kadriye ÖNEŞ

Sağlık Bakanlığı İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Klinik, İstanbul, Türkiye

Özet

Medulla spinalis yaralanması sonucu oluşan hareket kaybı kas ve kemiği ilgilendiren sekonder komplikasyonlara yol açar. Medulla spinalis yaralanması sonrasında, kemik kitlesinin kaybına yol açan kas ile yerçekimi stresi kaybı ve kemik yapım - yıkım oranı arasındaki eşitsizlik vardır. Medulla spinalis yaralanmasının çocuklarda kemik üzerine etkisi özel bir ilgi alanıdır. Erişkin medulla spinalis yaralanmalarında gözlenen aynı mekanizmaların potansiyel kemik kaybına neden olması dışında, optimal kemik sağlığı için temel olan egzersiz bu dönemde yokluğu da etkilidir. Akut medulla spinalis yaralanmalı çocuk ve adolesanlarda hızlı kemik döngüsü ve artmış kemik rezorpsiyonu nedeniyle hiperkalsemiye eğilim artmıştır. Ortezler ile ağırlık verme teşvik edilerek hiperkalsemi ve kemik mineral kaybı azaltılmalıdır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008; 54 Özel Sayı 2: 70-4.*

Anahtar Kelimeler: Pediyatrik medulla spinalis yaralanmaları, hiperkalsemi, osteoporoz, heterotopik ossifikasyon

Summary

The loss of mobility as a result of a spinal cord injury leads to secondary complications that affect muscle and bone. After spinal cord injury, there is an uncoupling between the rates of bone formation and reabsorption and a loss of muscle and gravitational stresses, which leads to reduced bone mass. The effects of spinal cord injury on bone mass in children is of particular interest because, not only is there potential bone loss due to the same mechanisms as those observed in adults with spinal cord injury, but there is also a lack of activity during a period of their life where exercise is essential for optimal bone health. Children and adolescents with acute spinal cord injury may be particularly susceptible to hypercalcemia because of preexisting rapid bone turnover and elevated bone resorption. Bone mineral loss and hypercalcemia should be minimized by encouraging weightbearing with orthotics. *Turk J Phys Med Rehab 2008; 54 Suppl 2: 70-4.*

Key Words: Pediatric spinal cord injury, hypercalcemia, osteoporosis, heterotopic ossification

Giriş

Çocukluk ve puberte dönemindeki kemik gelişimi erişkin iskelet sağlığının oluşmasında anahtar rol oynar. Yaşamın ilk iki dekadında yaklaşık % 90'ı oluşan doruk kemik kütlesi, yaşamın geri kalan zamanında rezerv bir kemik gibi hizmet verir. Bu yüzden çocukluk ve puberte dönemi kemik gelişimi için çok önemli bir zamandır. Doruk kemik kütlesinin oluşumundaki bir aksaklık osteoporoz ve kırık riskinde artma meydana getirecektir. Genetik programın doruk kemik kütlesinin % 60-80' ninden sorumlu olduğu, geri kalan oranda fizik aktivite, beslenme, hormonal denge gibi faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir (1,2). İskelet, gelişme ve büyüme süresince epifizlerin açık olduğu dönemde, yıkımın oldu-

ğu yerin dışındaki farklı bir anatomik bölgede bir yapılanma (modeling) süreci geçirir. Yapılanma çocukluk döneminin bir özelliğidir. Sonuçta iskelet büyür ve şekillenir. İskelet olgunlaştıkça aynı bölgede eski kemiğin yıkılıp periyodik olarak yenisiyle yer değiştirdiği yeniden yapılanma (remodeling) denilen süreç yaşar. Yeniden yapılanma sayesinde mekanik olarak yetersizleşmiş kemik ortadan kaldırılarak yerine güçlü yeni kemik oluşturulur. Yeniden yapılanma, intrauterin hayatta başlayıp yaşam boyu devam eder (3). Büyüme dönemi ve genç erişkin yaşlarda, trabeküler ve kortikal kemikte her yeniden yapılanma siklusunda yapılan kemik, yıkıldan fazla olduğu için kemik dengesi pozitifdir. Ayrıca yeniden yapılanma frekansı da yüksektir. Bu nedenle yaşamın bu döneminde kemik kütlesinde hızlı artış olur (3).

Kemiğin, yapılanma ve yeniden yapılanma olaylarında majör etkenin mekanik yüklenme ve yer çekimi olduğu kabul edilmektedir (4).

Kemikler üzerine binen mekanik yük ve fiziksel aktivite kemik kütlelerinin artışında ve korunmasında çok önemli rol oynar. Kemiğin mekanik yük altında kalması özellikle puberte dönemindeki büyümekte olan kemikte, erişkin kemiğine oranla dayanıklılığın, yoğunluğun, kütleinin artmasında daha etkili olmaktadır (5).

Hiperkalsemi

Pediyatrik medulla spinalis yaralanmalı (MSY) hastalarda kemikler üzerine binen mekanik yük ve fiziksel aktivite ortadan kalkar. İmmobilizasyon osteoklastik aktiviteyi artırarak kemik yıkımına neden olduğu gibi osteositlerin uyarılmasında rolü olan kas aktivitesinin olmaması kemik yıkımına karşılık kemik yapımının olmasında engeller (6). Böylece yıkım lehine bir döngü meydana gelir. MSY sonrası akut immobilizasyonun ilk haftası veya 10 gün içinde hiperkalsiüri gelişir, 1-6 ayda maksimuma ulaşır ve 6-18 ay devam eder (7-9).

Kemik yıkımının aşırı olması ile, kalsiyumun üriner atılımın kapasitesini aşması sonucunda hiperkalsemi kaçınılmaz olur. Akut MSY'lı çocuk ve adolesanlarda hızlı kemik döngüsü ve artmış kemik yıkımı nedeniyle hiperkalsemi, erişkin MSY'lı hastalara göre çok daha fazla görülür (10). Tori ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, 16 yaşından küçük 87 MSY hastasının 18(%24)'inde hiperkalsemi bildirmişlerdir.

Hiperkalsemi MSY sonrası genellikle 4-8. haftalarda görülür. Ancak 2. haftada görülebildiği gibi 6 ay gibi geç bir zamanda da karşımıza çıkabilir. Kalsiyumun serbestleşmesi birkaç hafta içerisinde Parathormonu (PTH) suprese eder. Ancak immobilizasyon devam ettiği süre içinde PTH'nın suprese olmasında hiperkalsemiyi önlemez.

Hiperkalsemi, geniş kemik kütlesi ve aktif kemik yapısına sahip oldukları için erkek çocuklarda daha sık görülür. Ayrıca komplet MSY, servikal MSY, uzamış immobilizasyon ve dehidratasyon hiperkalsemi için risk faktörleri arasında sayılabilir (8).

Mechanick ve ark.(11) komplet MSY'lı hastalarda inkomplet MSY'lı hastalara göre PTH supresyonun daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Klinik

Hiperkalsemi başlangıcı genellikle sinsidir. Akut hiperkalsemide dehidratasyona neden olabilecek poliüri, natriürez görülür. Kronik hiperkalsemide aşırı poliüri, polidipsi sonrasında böbrek konsantrasyon yeteneği azalabilir. Bu durum aynı zamanda üriner taş, nefrokalsinozis ve renal yetmezliğe neden olabilir. Tori ve Hill (10) pediyatrik MSY hastalarında hiperkalsemi olanlarda %55 sıklıkta, hiperkalsemi olmayan çocuklarda %18 sıklıkta üriner taş tespit etmişlerdir. Yorgunluk, bulantı, kusma, apati, abdominal ağrı, konstipasyon, anoreksi, polidipsi, poliüri, dehidratasyon bulgu ve semptomları olan MSY hastalarında hiperkalsemi mutlaka düşünülmelidir. Hastalarda aynı zamanda letarji, konfüzyon ve akut psikoz gibi davranış değişiklikleri görülebilir (8,12). Klinik seyir tedavisiz 14 aya kadar uzayabilir (8).

Laboratuvar

MSY'lı hastalarda laboratuvar olarak serum kalsiyum seviyesi çocuklarda 10.8 mg/dl, adolesanlarda 10,2 mg/dl'nin üzerinde ise hiperkalsemiden söz edilir (12). Serum kalsiyum değerleri serum albumin konsantrasyonu ile birlikte kontrol edilmelidir. Serum albumin konsantrasyonu düşük olan katabolik durumlarda düzeltilmiş total serum kalsiyumunun hesaplanması için formül kullanılır. Böylece aktif kalsiyum düzeyleri hesaplanır (12).

Düzeltilmiş kalsiyum=0.8x(Normal albumin konsantrasyonu-hasta albumin)+ hasta kalsiyum konsantrasyonu.

Bununla beraber direk ve en uygun yaklaşım iyonize kalsiyumun ölçülmesidir. İyonize kalsiyumun üst sınırı 1,23 mmol/l dir. Serum fosforu normal, alkalen fosfataz normal ya da hafif yüksek olabilir (12).

Tedavi

Başlangıçta kalsiyumun üriner atılımını artırmak için hidrasyon önemlidir (ıv izotonik 100-150 ml/saat). Rehidratasyon tedavisinden sonra yine üriner kalsiyum atılımını artırmak için furosemid eklenebilir (0,5-1 mg/kg). Düşük kalsiyum alımı hiperkalsemiyi düzeltmez. Çünkü kan kalsiyumunun artması osteoklastik aktivitenin artmasına bağlıdır. Ayrıca PTH'nun suprese olması D vitamini azalttığı için intestinal kalsiyum emilimi azalmıştır. Fazla kalsiyum alımında hiperkalsemiyi artırmaz.

Steroidlerinde tedavide yeri vardır (10). Direkt olarak osteoklastların aktivitesini azaltmak için kalsitonin (8,13,14), pamidronat ile tedaviler tercih edilmektedir (12). Kalsitonin tedavisinin çocuklarda dozu 6-20 IU/kg/gün olarak kullanılmıştır (13,14). Kalsitonin tedavisinden sonra 4-20 gün içinde serum kalsiyum seviyesi normale dönmektedir (13). Bifosfonat olan pamidronat hiperkalsemi tedavisinde genellikle tek doz kullanım ile çok ve hızlı etkili olması nedeniyle yanıt alınamayan vakalarda tercih edilmektedir. İntravenöz uygulanan pamidronat 1 mg/kg/gün şeklinde kullanılır.

Osteoporoz

MSY hastaların major komplikasyonlarından biri olan kemik kaybı nedeni tam olarak aydınlatılmamasına rağmen major faktörün nörolojik lezyon sonrası immobilizasyon olduğu kabul edilmektedir (12,15,16). MSY sonrası kemik kaybı dışında kemik yapısı ve mikromimarisi etkilenir. Kortikal kemikten daha fazla trabeküler kemik etkilenir (17). Kemik kütle, yapı ve kuvvetinin kontrolünde önemli olan kemik formasyon ve rezorpsiyonu için mekanik yüklenme temel uyarıdır. MSY hastalarda kas atrofisi ve yüklenmenin ortadan kalkması kemik kaybını etkileyebilir (17). Bisiklet, ayakta durma gibi ağırlık veren egzersizlerin, elektrik stimülasyonu sonrası kas kontraksiyonunun, MSY'lı hastalarda etkili olduğunu savunan araştırmalar mevcuttur (18,19). Ancak, bu çalışmaların aksine başka çalışmalarda da MSY hastalarında ağırlık veren egzersizlerin, fonksiyonel elektrik stimülasyonunun kemik mineral yoğunluğunu artırmada veya osteoporozun önlenmesinde etkisiz olduğu gösterilmiştir (20,21). Bu farklı sonuçlar MSY hastalarda osteoporoz oluşumunda yüklenmemenin tek faktör olmadığını diğer faktörlerinde dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir. Kemik üzerine mekanik yüklenmede sempatik sinir sisteminin bir iletili faktör olduğu (22), MSY hastalarda osteoporoz oluşumunda sempatik sinir sisteminin denervasyonun etkili olabileceği bildirilmiştir (17). Aynı zamanda, kemiğin innervasyonunun, kemiğin büyüme ve metabolizması üzerine trofik etkisinin olduğu ve kemiğin yeniden yapılanması için önemli olduğu klinik ve deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir (17). Denervasyonun bu etkisi dışında vazoregulasyonda bozulmaya neden olmasında kemikte yeniden yapılanmayı etkileyebilir. Venöz staz nedeniyle beslenme desteğinin azalması osteoklast rezorpsiyonunu artırarak osteoporoz gelişimini etkileyebilir (23).

Ayrıca, pek çok nöropeptidin kemik formasyon ve rezorpsiyonunda rol oynadığı da in vivo invitro çalışmalarda gösterilmiştir (24,25).

Paraplejili hastalarda, üst ekstremitelerde yüklenme ve innerasyon normal olmasına rağmen kemik yoğunluğunda azalma olduğu bilinmektedir. Bu nedenle MSY takiben kemik kaybında PTH, vitamin D, seks steroidleri, glukokortikoidler, tiroid hormonu ve leptin gibi sistemik hormonlarında rol oynayabileceği düşünülmüştür (17).

Artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu sonrası oluşan hiperkalsiüri ve hiperkalsemi akut MSY hastalarda, PTH'nun supresyonu ve 1,25(OH)₂ vitamin D seviyesinde azalmasına neden olur. Longitudinal bir çalışmada serum PTH seviyesinin MSY sonrası 3. haftada azaldığı gösterilmiştir (26). Başka bir çalışmada akut MSY hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında PTH ve 1,25(OH)₂ vitamin D seviyelerinin düşük olduğu bildirilmiştir (27). PTH supresyonuna bağlı olarak azalan serum 1,25(OH)₂ vitamin D, aynı zamanda daha az güneş ışığına maruz kalma, diyetle alımda azalma, antikonvülzan ve diğer ilaç kullanımı (hepatik mikrozomal enzimleri indükleyerek vit D metabolizmasını hızlandırır) nedenlerine bağlı olarak bu hastalarda azalır (17). Sonuç olarak, azalmış intestinal kalsiyum emilimi ve artmış renal kalsiyum eliminasyonu negatif kalsiyum dengesine neden olarak osteoporozda katkıda bulunacaktır. Vitamin D eksikliğinde MSY hasta osteoporozunda katkısı olduğu ve vitamin D analog tedavilerinin MSY hastalarında kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (28).

Ayrıca, Mechanick ve ark.(11) yaptığı çalışmada komplet MSY hastalarında inkomplet MSY hastalarından daha fazla PTH supresyonu olduğu ve PTH supresyonun nörolojik lezyonun seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Paratiroid bezi aktivitesinin MSY'nin kronik döneminde geriye döndüğü not edilmiştir (17).

İnsülin, IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü-1) ve IGF-2'nin kemik metabolizması üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Osteoblastlar üzerinde insülin ve IGF reseptörleri bulunmaktadır ve osteoblastların yaşamaları ve apoptozun önlenmesinde iki faktörün önemi vardır (29-31). MSY hastalarda IGF-1 seviyesi belirgin olarak düşük bulunması (32). MSY osteoporozun oluşumunda bu faktörün de kısmen etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca hiperkortizolizm (strese ya da medikasyona bağlı) osteoporoz oluşumunda katkısı olabilir (17).

Pediatrik MSY hastalarda ki osteoporoz mekanizmaları erişkin MSY hastaları ile aynı olmakla beraber dikkat çekilecek önemli bir husus daha vardır. Pediatrik dönem doruk kemik kütlelerinin olduğu en önemli yaşam aralığı olduğu için bu dönemdeki aktivite azalmasının sonuçları daha ağır olacaktır. Egzersiz optimal kemik sağlığı için temeldir. Hind ve Burrows (33) çalışmalarında, sağlıklı çocuk ve adolesanların kemik mineral yoğunluğu üzerine değişik tip ve yoğunluktaki egzersizin etkilerini araştıran 22 çalışmayı değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, egzersizin özellikle erken puberte döneminde kemik mineral yoğunluğunu artırdığını bildirmişlerdir. Bu dönemdeki fiziksel aktivite eksikliğinin önemi büyüktür.

MSY hastalarda kemik kaybı, dominant olarak lezyon seviyesi altında, distal femur ve proksimal tibia gibi trabeküler kemiğin zengin olduğu ağırlık taşıyan bölgelerde görülür. İmmobilizasyonla beraber kemik formasyonundan daha fazla olan artmış kemik rezorpsiyonu nedeniyle kemik kaybı hemen başlar ve 6-12. aylarda plato çizer (12). Kemik formasyon ve rezorpsiyon arasındaki stabil durumun oluşması 2 yılı bulabilir (17). MSY sonrası 6 ay ile 2 yıl süre arasında bir zamanda kemik yoğunluğunun büyük bir kısmı azalır ve bu azalma daha yavaş olarak daha sonraki yıllarda devam eder (34,35).

Pediatrik MSY hastaların kemik dansiteleri, yaş ve cins ile eşleştirildikleri sağlıklı kontrol grubuna göre %60 azalabildiği gösterilmiştir (36,37). Kemik kaybı ile MSY sonrası zaman arasında

pozitif korelasyon bulunmuş. Ancak en hızlı kemik mineral yoğunluğu kaybının ilk 4 ayda olduğu bildirilmiştir. Spastisitenin kemik mineral yoğunluğu üzerine koruyucu etkisi ile ilgili farklı sonuçlara rağmen en son çalışmalarda flask MSY hastara göre kıyaslandığında spastik MSY hastalarında kemik yoğunluğunun daha az kaybı olduğu görülmüştür. Komplet MSY hastaların kemik mineral yoğunluğu inkomplet MSY hastalarına göre daha düşük bulunmuştur (17).

MSY hastalarda osteoporozun en ölçülebilir komplikasyonu patolojik fraktürlerdir. Azalmış kemik kütlesi erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da artmış fraktür riski ile ilişkilidir. Pediatrik MSY hastalarında uzun kemiklerde patolojik fraktürlerin sıklığı yaklaşık %14'dür (38). Bu hastalardaki fraktürlerin %40'ı minor travma, eklem hareket açıklığı egzersizi ve yürüme eğitimi sırasında olduğu bildirilmiştir (12). Komplet hastalarda fraktür oranı inkomplet hastalardan yaklaşık 10 kat daha fazladır. Ayrıca paraplejik hastaların fiziksel aktivitelerinin tetraplejik hastalardan daha fazla olması nedeniyle fraktür riskleri daha yüksektir. Kannisto ve ark. (39) pediatrik dönemde MSY olan 35 olguyu ortalama 19 yıl sonra kemik mineral yoğunluğu açısından değerlendirmişler ve femur bölgesinde düşük, lomber bölgede ise genel populasyon referans değerlerine yakın sonuçlarla karşılaşmışlardır.

Laboratuvar

MSY hastalarda olay sonrası 10 ile 16. haftalar arasında kemik yıkım belirteçlerinden idrar piridinolin, idrar deoksihidrolin, ve idrar NTx değerlerinin artışı ancak kemik yapım belirteçlerinden osteokalsin ve kemik alkalen fosfatazin çok az artma gösterdiği bildirilmiştir (40). Biyokimyasal belirteçler çocuklarda pubertenin farklı dönemlerinde büyümeye bağlı, yaşa-cinse bağlı olarak çok değişkenlik göstereceğinden ve bu dönemlere göre ayrı standart değerlerin oluşturulması gerektiğinden, kullanımı kısıtlıdır.

Pediatrik MSY hastalarında klinik çalışmalarda en sık kullanılan yöntem dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), vücudun çeşitli bölgelerindeki kemik mineral yoğunluğunu gösterir. Pediatrik grubda vertebra ve total vücut ölçümü tercih edilir ve sonuçlar, yaş ve cinse uygun referans değerleriyle karşılaştırılır Z-skoruna göre değerlendirilir (2). Aynı yaşta çocukların değerlendirilmesinde özellikle puberte döneminde evreleri, kemik boyutu, iskelet yaşıda göz önünde bulundurulmalıdır. Kantitatif bilgisayarlı tomografi yüksek radyasyon ve çocuklarda referans değerleri az olduğundan kullanımı kısıtlıdır. Kantitatif ultrason ise ucuz, hızlı ve radyasyon içermemesi açısından avantajlı olmasına rağmen yine pediatrik referans değerlerinin olmaması ve tanı kesinlik oranı düşük olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Tedavi

Pediatrik MSY hastalarında kemik kaybını önlemek için tedavi yaklaşımları öncelikle önlem ile başlar. Nörolojik lezyon sonrası immobilizasyonun neden olduğu iskelet üzerine gelen yerçekimi kuvvetinin, vücut ağırlığının ve kas kontraksiyonunun ortadan kalkması ile oluşan kemik kaybını limitlemek için erken mekanik uyarı önemlidir. Remobilizasyonla ilgili olarak erişkin MSY hastalarında oldukça fazla sayıda çalışma mevcuttur (15,41-43). Pasif olarak ayakta durma ve ya yardımcı yürüme sistemleri ve ortezler ile mobilize olma, özellikle erken dönemde yapıldığında kemik kaybını azalttığı bildirilmiştir (41). Ancak, kronik hastalarda mekanik ortezlerle yürüme veya uzun süreli ayakta durma eğitimlerinin kemik yoğunluğu üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (15,42,43). Fonksiyonel elektrik stimülasyonun kemik yoğunluğu üzerine etkileri ise tartışmalıdır (44-46). Neden olarak çalışma programının sıklığı, süresi, yoğunluğu ve MSY süresindeki farklar olabilir.

Farmakolojik tedavide kalsiyum ve D-vitamini temeldir. Çocuklarda 10 yaşa kadar günde 800 mg, 11-18 yaş arası çocuklarda günde 1200 mg kalsiyum önerilmektedir (47). Kemik kaybının patogenezinde rol alan kemik rezorpsiyonunu azaltmak için osteoklastların aktivitesini önleyen kemik rezorpsiyon inhibitörleri kullanılabilir. Erişkin MSY osteoporoz hastalarında kalsitonin ve bifosfonat grubu antirezorptiflerin olumlu etkilerine dair birçok araştırma olmasına karşın MSY pediyatrik grupta büyük hasta sayılı araştırma yapılmamıştır. Ancak bifosfonat tedavisi ile ilgili pediatrik grupta osteogenezis imperfekta, juvenil ve glukokortikoidlere bağlı osteoporoz gibi hastalık durumlarında kemik mineral yoğunluğu üzerine oldukça olumlu etkileri bildirilmiştir (48-50). Alendronat tedavisinin çocuklardaki dozu vücut ağırlığı 20 kg. altında olan çocuklarda günlük 5 mg., 20 kg. üstünde olanlarda 10 mg. şeklinde kullanılmaktadır (51). Ancak yinede bu ilaçların etkinliği ve güvenirliliği açısından uzun dönem çalışmaların eksikliği nedeniyle, belkide osteogenezis imperfekta dışında kullanımları açısından güçlü kanita dayalı tavsiyeleri yapmak zordur (52).

Heterotopik Ossifikasyon

Yumuşak doku içinde bir eklemi saran lameller kemik oluşumu olan heterotopik ossifikasyon(HO), erişkin MSY sonrası % 16-53 sıklığında görülürken iken pediyatrik MSY hastalarında bu oran % 3-10 sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (53, 54). HO'a sebep olan mekanizma hala açıklığa kavuşmamasına rağmen, hormonal, nöral ve lokal faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Burada yumuşak doku mezenşimal hücrelerin osteoblastik hücrelere dönüşümü söz konusudur (55). Ayrıca yumuşak doku içinde artmış kan akımı ile oluşan inflamatuvar sürecin de HO oluşumunda katkısı olduğu öne sürülmektedir (53). Derin ven trombozu, bası yaraları, venöz yetmezlik, doku hipoksisi indükleyici faktörlerdir. Ciddi spastisitenin de HO oluşumu için risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (56). Erişkin MSY hastalarında HO, olay sonrası 2-6 ay içinde en sık ortaya çıkarken pediyatrik grupta bu süre ortalama 14 ay gibidir (53).

Klinik

En sık görülen semptomlar erişkin MSY'lı HO olan hastalarda ağrı, lokal veya tromboflebiti taklit eden ekstremitte şişliği, kızarıklık, sıcaklık ve azalmış eklem hareket açıklığı (EHA) dir. HO'lu pediyatrik grupta ise semptom azdır ve azalmış eklem hareket açıklığı sıklıkla tek bulgu olabilir (53). Lokalizasyon açısından en sık kalça eklemi çevresinde görülmesi erişkin MSY hastaları ile benzerdir. HO bölgesinde derinin bütünlünü kaybetmesi önemli bir sekeldir ve cerrahi endikasyon gerektirebilir. Periferik sinir sıkışmaları da HO'nun mümkün komplikasyonlarından. İnkomplet hastalarda nörolojik kaybın artmasına neden olabilir. HO venlere bası yaparak derin ven trombozu oluşumuna neden olabilir. İleri vakada eklemde ankiloz meydana gelir.

Laboratuvar

HO için spesifik test olmamakla beraber bazı testler duyarlıdır. Serum ve uriner kalsiyum tanı ve kontrolde çok önemli değildir. HO enflamatuvar bir süreçle karakterizedir. Spesifik olmamakla beraber eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve serum reaktif protein (CRP) yüksek olabilir. Yani ESR ve CRP, HO'nun başlangıçtaki inflamatuvar fazını yansıtabilir (56). Serum alkalen fosfatı klinik bulgulardan ortalama 7 hafta önce yükselmeye başlar, ilk klinik belirtiden ortalama 3 hafta sonra en yüksek seviyeye ulaşır (57,58). Alkalen fosfatı seviyesinin normale gelmesi osteojenik aktivitenin stabilizasyonunu göstermede yeterli olmadığı gibi alkalen fosfatının yüksek olması HO'ın miktarı ya da kemik formasyonun yüksek aktivi-

tesiyle ilgili yeterli kanıt değildir (59-62). HO, 3 fazlı teknesyum 99m kemik taraması ile yaralanma sonrası 2.5 hafta kadar erken, kan akımı ve kan havuzu fazları ile tanımlanabilir (63, 64). Düz grafiler klinik bulguların görülmesinden 1-10 hafta sonra, kemik taraması ile tanı konulmasından yaklaşık 2 hafta sonra bulgu verir (65). Ultrasonografi yöntemi, radyografiden önce tanı koyması, radyasyon olmaması ve kullanım kolaylığı avantajlarıdır. Ancak deneyimli radyolog tarafından değerlendirilmesi önemlidir (56). Bilgisayarlı Tomografi cerrahi endikasyon varlığında sınırların belirlenmesinde önemlidir. Manyetik Rezonans Görüntüleme ise erken dönemde inflamasyonun belirlenmesinde faydalı olabilir (56).

Tedavi

Deneyisel hayvan çalışmalarında zorlu germelerin HO ve yeni kemik oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Bu durum insanlar için tanımlanmamıştır. Ancak HO varlığında şişlik, sıcaklık gibi inflamatuvar bulgular azalana kadar eklem hareket açıklığı egzersizlerine ara verilebilir. Daha sonra aktif asistif ve pasif EHA egzersizleri yapılmaya başlanır.

Pediyatrik MSY hastalarında HO tedavisi erişkin MSY hastalarına benzer. Pediyatrik grupta sıklığı çok az olması nedeniyle erişkinlerde uyguladığımız proflaksi rutin değildir. Ayrıca, etidronat disodyum prepubertal dönemdeki çocuklarda rikets benzeri değişiklik oluşturabilme potansiyeli nedeniyle kontrendikedir (12). Medikal tedavide indometazin 1-3 mg/kg/gün, 3 veya 4'e bölünerek uygulanabilir. Günde 150-200 mg'ı geçmemelidir (12).

Cerrahi endikasyon, ciddi eklem hareket kısıtlılığına bağlı fonksiyon kaybı, ağrı, deri lezyonu ve oturma problemleri gibi durumlarda endike olabilir. Geleneksel düşünce HO'nun olgunlaştığı dönem kadar (kemik taramasında ve laboratuvar olarak alkalen fosfatın normale dönmesi), 12-18 ay gibi bir süre cerrahi ertelenmelidir. Ancak son yayınlarda, olgunlaşmamış HO rezeksiyonun da sonuçlarının iyi olduğu rapor edilmiştir. Postoperatif radyoterapi uzun dönem sonuçları nedeniyle çocuklarda çok önerilmez. Ancak, indometazin kullanımı uygundur (12).

Sonuç olarak; pediyatrik MSY' da hiperkalsemi, osteoporoz ve heterotopik ossifikasyon konuları üzerine yapılmış kanita dayalı araştırmaların artırılması tedavide gelişmelere ve uzun dönem sonuçlarına daha fazla açıklık getirecektir.

Kaynaklar

1. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics IMAJ 2003;5:509-15.
2. Borges JLC, Brandão CMA. Low bone mass in children and adolescents. Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/4:775-82.
3. Biberöglü K. Kemik kalitesinde rol oynayan hormonal etmenler. Editor Gökçe Kutsal Y. Osteoporozda Kemik Kalitesi. Güneş Kitabevi. Ankara 2004,71-109.
4. El Haj AJ, Minter SL, Rawlinson SCF, Suswillo R: Cellular responses to mechanical loading in vitro. J Bone Miner Res 1990;5:923-32.
5. Forwood MR, Burr DB. Physical activity and bone mass: Exercises in futility? Bone Miner 1993;21:89-112.
6. Maynard FM, Imai K. Immobilization hypercalcemia in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1977;58:16-24.
7. Claus-Walker J, Campos RJ, Carter RE, Vallbona C, Lipscomb HS. Calcium excretion in quadriplegia. Arch Phys Med Rehabil 1972;53:14-8.
8. Maynard FM. Immobilization hypercalcemia following spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1986;67:41-4.
9. Naftchi NE, Viau AT, Sell GH, Lowman EW. Mineral metabolism in spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1980;61:139-42.
10. Tori JA, Hill LL. Hypercalcemia in children with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1978;59:443-7.
11. Mechanic JI, Pomerantz F, Flanagan S, Stein A, Gordon WA, Ragnarsson KT. Parathyroid hormone suppression in spinal cord injury patients is associated with the degree of neurologic impairment and not the level of injury. Arch Phys Med Rehabil 1997;78:902-696.

12. Vogel LC, Betz RR, Mulcahey MJ. Pediatric Spinal Cord Disorders. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA, editors. Spinal Cord Medicine. Lippincott WW. Philadelphia 2002.
13. Urán Moreno M, Alonso Riofrío R, Moliner Robredo C, Pons Morales S, López-Herce Cid J. Hypercalcemia due to immobilization in critically ill children: calcitonin treatment. *An Esp Pediatr* 2001;54:555-8.
14. Kaul S, Sockalosky JJ. Human synthetic calcitonin therapy for hypercalcemia of immobilization. *J Pediatr* 1995;126(5 Pt 1):825-7.
15. Biering-Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. *Paraplegia* 1998;26:298-301.
16. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:790-6.
17. Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Mechanisms of osteoporosis in spinal cord injury. *Clinical Endocrinology* 2006;65:555-65.
18. Shields RK., Dudley- Javoroski S, Law LA. Electrically induced muscle contractions influence bone density decline after spinal cord injury. *Spine* 2006;31:548-53.
19. Mohr T, Podenphant J, Biering- Sorensen F, Galbo H, Thamsborg G, Kjaer M. Increased bone mineral density after prolonged electrically induced cycle training of paralyzed limbs in spinal cord injured man. *Calcified Tissue International* 1997;61:22-5.
20. Jones LM, Legge M, Goulding A. Intensive exercise may preserve bone mass of the upper limbs in spinal cord injured males but does not retard demineralisation of the lower body. *Spinal Cord* 2002;40:230-5.
21. Leeds EM, Klose KJ, Ganz W, et al. Bone mineral density after bicycle ergometry training. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:207-9.
22. Levasseur R, Sabatier JP, Potrel- Burgot C, Lecoq B, Creveuil C, Marcelli C. Sympathetic nervous system as transmitter of mechanical loading in bone. *Joint, Bone, Spine* 2003;70:515-9.
23. Chantraine A, Van Ouwenaller C, Hachen HJ, Schinas P. Intra medullary pressure and intra osseous phlebography in paraplegia. *Paraplegia* 1979;17:391-9.
24. Lundberg P, Lie A, Bjurholm A, Lehenkari PP, Horton M.A, Lerner UH, Ransjo M. Vasoactive intestinal peptide regulates osteoclast activity via specific binding sites on both osteoclasts and osteoblasts. *Bone* 2000;27:803-10.
25. Bliizotes MM, Eshleman AJ, Zhang XW, Wiren KM. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone* 2001;29:477-86.
26. Roberts D, Lee W, Cuneo R.C, Wittmann J, Ward G, Flatman R.,McWhinney B, Hickman PE. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83:415-22.
27. Maimoun L, Couret I, Micallef JP, Peruchon E, Mariano-Goulart D, Rossi M, Leroux JL, Ohanna F. Use of bone biochemical markers with dual-energy x-ray absorptiometry for early determination of bone loss in persons with spinal cord injury. *Metabolism* 2002;51: 958-63.
28. Bauman WA, Spungen AM, Morrison N, Zhang RL, Schwartz E. Effect of a vitamin D analog on leg bone mineral density in patients with chronic spinal cord injury. *Journal of Rehabilitation Research and Development* 2005;42,625-34.
29. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1988;318:818-28.
30. Hock JM, Centrella M, Canalis E. Insulin-like growth factor I has independent effects on bone matrix formation and cell replication. *Endocrinology* 1988;122:254-60.
31. Hill PA, Tumber A, Meikle MC. Multiple extracellular signals promote osteoblast survival and apoptosis. *Endocrinology* 1997;138:3849-58.
32. Shetty KR, Sutton CH, Mattson DE, Rudman D. Hyposomatomedemia in quadriplegic men. *American Journal of the Medical Sciences* 1993;305:95-100.
33. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone* 2007;40:14-27.
34. De Bruin ED, Vanwanseele B, Dambacher MA, Dietz V, Stussi E. Long-term changes in the tibia and radius bone mineral density following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005;43:96-101.
35. Garland DE, Adkins RH, Kushwaha V, Stewart C. Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med* 2004;27:202-6.
36. Moynahan M, Betz RR, Triolo RJ, Maurer AH. Characterization of the bone mineral density of children with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996;19:249-54.
37. Lauer R, Johnston TE, Smith BT, Mulcahey MJ, Betz RR, and Maurer AH. Bone Mineral Density of the Hip and Knee in Children With Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med* 2007;30(Suppl 1):S10-4.
38. Betz RR. Orthopaedic problems in the child with spinal cord injury. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 1997;3:9-19.
39. Kannisto M, Alaranta H, Merikanto J, Kroger H, Karkkainen J. Bone mineral status after pediatric spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:641-6.
40. Roberts D, Lee W, Cuneo RC, Wittmann J, Ward G, Flatman R, McWhinney B, Hickman PE. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:415-22.
41. Kaplan PE, Roden W, Gilbert E, et al. Reduction of hypercalciuria in tetraplegia after weight-bearing and strengthening exercises. *Paraplegia* 1981;19:289-93.
42. Kunkel CF, Scremin E, Eisenberg B, Garcia JF, Roberts S, Martinez S. Effect of 'standing' on spasticity, contracture, and osteoporosis in paralyzed males. *Arch Phys Med Rehab* 1993;74:73-8.
43. Olgivie C, Bowker P, Rowley DI. The physiological benefits of orthotically-aided walking. *Paraplegia* 1993;31:11-113.
44. Eser P, De Bruin ED, Telley I, Lechner H, Knecht H, Stussi E. Effect of electrical stimulation-induced cycling on bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Eur J Clin Invest* 2003;33:412-9.
45. Scremin AME et al. Increasing muscle mass in spinal cord injured persons with a functional electrical stimulation exercise program. *Arch Phys Med Rehab* 1999;80:1531-6.
46. Sloan KE, Bremner LA, Byrne J, Day R, Sculel ER. Musculoskeletal effects of an electrical stimulation-induced cycling programme in spinal injured. *Paraplegia* 1994;32:407-15.
47. Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington (DC): National Academy Press 1989.
48. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2007;119(Suppl 2):S163-5.
49. Unal E, Abacı A, Bober E, Büyükgöbeç A. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:523-8.
50. Noguera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, González E. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:529-36.
51. Bianchi M L, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Broncompagni A, Galbiati E, Corona F, Luisetto G, Giuntini D, Picco P, Brandi M L, And Falcini F. Efficacy And Safety Of Alendronate For The Treatment Of Osteoporosis In Diffuse Connective Tissue Diseases In Children: A Prospective Multicenter Study. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 43, No.9, September 2000, Pp 1960-6.
52. Speiser PW, Clarkson CL, Eugster EA, Kemp SF, Radovick S, Rogol AD, Wilson TA; LWPES Pharmacy and Therapeutic Committee. Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3:87-96.
53. Gerland DE, Shimoya ST, Lugo C, et al. Spinal cord insult and heterotopic ossification in the pediatric population. *Clin Orthop* 1989;245:303-10.
54. Kluger G, Kochs A, Holthausen H. Heterotopic ossification in childhood and adolescence. *J Child Neurol* 2000;15:406-13.
55. Jensen LL, Halar E, Little JW, Brooke MM. Neuro-genic heterotopic ossification. *Am J Phys Med* 1987;66:351-63.
56. AA van Kuijk, ACH Geurts and HJM van Kuppevelt . Neurogenic heterotopic ossification in spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:313-26.
57. Buschbacher R. Heterotopic Ossification. A review. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 1992;4:199-213.
58. Orzel JA, Rudd TG. Heterotopic bone formation. Clinical, Laboratory, and imaging correlation. *J Nucl Med* 1985;26:125-32.
59. Garland DE, Orwin JF. Resection of heterotopic ossification in patients with spinal cord injuries. *Clin Orthop* 1989;242:169-76.
60. Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop* 1991;263:13-29.
61. Stover SL, Niemann KMW, Miller III JM. Disodium Etidronate in the prevention of postoperative recurrence of heterotopic ossification in spinal cord injury patients. *J Bone Joint Surg* 1976;58:A683-8.
62. Rodriguez GP, Claus-Walker J, Kent MC, Garza HM. Collagen metabolite excretion as a predictor of bone- and skin-related complications in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;70:442-4.
63. Banovac K, Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997;35:158-62.
64. Freed JH, Hahn H, Menter R, Dillon T. The use of three phase bone scan in the early diagnosis of heterotopic ossification and in the evaluation of Didronel therapy. *Paraplegia* 1982;20:208-16.
65. Tibone J, Sakimura I, Nickel VL, Hsu JD. Heterotopic Ossification around the hip in spinal cord-injured patients. A long term follow-up study. *J Bone Joint Surg* 1978;60:A769-75.