

## Metabolik Kemik Hastalıkları ve Göz

### Metabolic Bone Diseases and Eye

Dr. Şeyhmus ARI,<sup>a</sup>  
Dr. Kenan HASPOLAT,<sup>b</sup>  
Dr. İhsan ÇAÇA<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Diyarbakır Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,

<sup>b</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,

<sup>c</sup>Göz Hastalıkları Kliniği,  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi  
DİYARBAKIR

Geliş Tarihi/Received: 10.02.2008

Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Şeyhmus ARI  
Diyarbakır Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Göz Hastalıkları Kliniği,  
DİYARBAKIR  
sari@dicle.edu.tr

**ÖZET** Metabolik kemik hastalıklarına eşlik eden göz bulguları bağ dokunun gelişimini tamamlama aşamalarındaki bozukluklardan kaynaklanmaktadır. Göz bulguları; kornea, sklera, iris, lens, retina ve optik sinir başta olmak üzere gözün tüm tabakalarını ilgilendirebilmektedir. Mavi sklera, miyopi, şaşılık en sık olarak görülen bulgulardır. Keratokonus, katarakt, retina dekolmanı, ve optik atrofi daha az sıklıkla görülen fakat ciddi görme kayıplarına neden olan bulgulardır. Bu kadar yaygın göz bulgularının görülmesi nedeniyle metabolik kemik hastalarında dikkatli bir göz muayenesinin yapılması gereklidir. Çoğu klinisyen bu hastalıkların tanısı ve metabolik kontrolü ile uğraşırken göz bulgularını ihmal etmektedir. Bu da göz hastalıkları açısından ciddi sonuçlara neden olmaktadır. Hastalığın tanısını koyan hekimin göz bulguları açısından göz hastalıkları uzmanından görüş istemesi oldukça önemlidir. Göz bulgusu izlenen hastaların aile taramaları da yapılmalıdır. Bu yaklaşım ile hem hastalığın erken tanısı konabilir hem de aile bireyleri taranarak hastalığın kalıtsal yönü değerlendirilmiş olur. Metabolik kemik hastalıkları ile göz bulgularının birlikteliği dikkate alınarak yapılacak bir değerlendirmenin erken tanı ve tedavi ile kalıcı görme kayıplarını önlemesi mümkün olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Metabolik kemik hastalığı, göz

**ABSTRACT** Defect of connective tissue development leads to ocular signs of metabolic bone diseases. Cornea, sclera, iris, lens, retina and optic nerve are common regions of involvement however any region of eye may effected. Blue sclera, myopia and strabismus are the most frequent disorders. Keratoconus, cataract, retinal detachment and optic atrophy are less frequent and more serious problems that may lead to visual loss. Detailed ocular examination is recommended for the patients with metabolic bone disease due to frequent eye involvement. Eye involvement is usually neglected and this may lead serious eye problems. Visual loss may be prevent by early diagnosis and prompt therapy. Ophthalmic consultation is necessary. Family members of the patient with eye involvement should be searched. Thus, both early diagnosis is achieved and hereditary aspect of disease is determined. Evaluation of ocular signs in metabolic bone disease is vital because early diagnosis and therapy is preventive against permanent blindness.

**Key Words:** Metabolic bone diseases, eye

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2008;17(4):276-81

**E**n sık görülen ve göz bulgusu izlenen metabolik kemik hastalıkları; osteogenesis imperfekta, ehler-danlos hastalığı, hipoparatiroidi, osteopetrozis, paget hastalığı ve hipofosfatazyadır. Çoğu kalıtsal olan metabolik kemik hastalıklarında göz bulguları erken tanı ve tedavi ile ciddi görme kayıplarına neden olmadan önlenmektedir.

## OSTEOGENEZİS İMPERFEKTA

Osteogenesis imperfekta bağ dokusunun kalıtsal bir hastalığıdır. Esas olarak kas-iskelet sistemini etkiler. Fibriller kollajenin biyosentezinde bozukluk vardır. Bu genetik hastalık yaygın osteoporoza neden olur. Yaygın osteoporoz; kemik kırılabilirliğine, çok sayıda kemik kırığına ve iskelet şekil bozukluklarına neden olur. Hastalığın sıklığı 1:25.000 olarak tahmin edilmektedir. Tip I'de; keratokonus ve retina dekolmanı görülebilir. Tip II'de; mavi sklera belirgindir. Skleralarda retiküler liflerin yoğun kollajene dönüşümünde bozukluğa bağlı olarak şeffaflık sonucu alttaki pigmentlerin gözükmesi skleraya mavi renk vermektedir. Tip III'te; doğumda sklera mavidir, büyüdükçe soluk mavi veya beyaz skleraya dönüşüm olur, puberte döneminde hemen hemen normale yakın olur. Tip IV'te; değişken kemik kırılabilirliği ve infant döneminde mavi sklera görülür. Çocukluk döneminde sklera normaldir. Osteogenesis imperfekta olgularda travmatik ve spontan sklera rüptürü sonucu uvea dokularında prolapsus bildirilmiştir.<sup>1</sup> Tip III osteogenesis imperfekta bir hastada ışık ve elektron mikroskopisi ile yapılan incelemede skleral kollajen liflerin düzensiz olması nedeni ile mavi sklera oluştuğu, korneada bowman tabakasının olmadığı görülmüştür.<sup>2</sup> Tip I osteogenesis imperfekta bir olguda minör bir travma sonrası retinada kanama ve subdural hematoma geliştiği bildirilmiştir.<sup>3</sup> Miyopi, keratokonus, kornea opasitesi, azalmış göz esnekliği ve küçük kornea olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Tip I osteogenesis imperfekta bir olguda gözün ön arka aksının uzamasına neden olan arka stafilom izlenmiştir.<sup>5</sup>

## HİPOPARATROİDİ

Hipoparatiroidizm; paratiroid bezin kalıtsal veya edinsel hastalıkları ya da parathormona reseptör düzeyinde direnç gelişimi nedeni ile parathormon sentez ve salgılanmasının bozulması ile oluşur. Prevalans milyonda 7.2 olarak bildirilmektedir.<sup>6</sup>

Parathormon eksikliği; cerrahi girişimle bezin çıkarılması, hipomagnezemide parathormonun inhibe edilmesi, ışın tedavisinde olduğu gibi paratiroid bezin harap edilmesi, metastatik kanser,

hemokromatozis, Wilson hastalığı ve talasemide olduğu gibi paratiroidlerin infiltrasyonu sonucu gelişir. Paratiroid bezin aplazisi nadirdir ve yenidoğandan itibaren hipokalsemi gelişir.

Hipoparatiroidili bazı hastalarda katarakt veya psödopapilödem gelişebilmektedir. Lentiküler katarakt kronik hipokalseminin bir sonucudur. Hipokalseminin kontrolü kataraktın gidişini durdurur. Lensin anormal hidrasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Hipoparatiroidizm ile karakterize Sanjad- Sakati sendromu ile şaşılık, retina damarlarında kıvrım artışı, refraksiyon kusuru izlenmiştir.<sup>7</sup> Kumar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer hipoparatiroidizm olgularında iris heterokromisi bildirmişlerdir.<sup>8</sup> 22q11.2 kromozom delesyonu izlenen hipoparatiroidizmlili bir olguda şaşılık, göz tembelliği ve refraksiyon kusuru saptanmıştır.<sup>9</sup>

## OSTEOPETROZİS

Osteopetrozis kemik rezorpsiyonunda bozulmanın nedeni olduğu artmış iskelet kitlesi ile karakterli bir grup kalıtsal, metabolik kemik hastalığı olarak tanımlanır. İlk kez 1904 yılında Albers Schönberg tarafından tanımlanan hastalığa araştırmacının ismi verilmiş; 1926 yılında Karshner, bu gelişimsel görünümü nedeni ile hastalığa, osteopetrozis ismini uygun görmüştür. Hastalık juvenil ve adult başlangıçlı olmak üzere iki grupta incelenmiş, her grupta ayrıca alt gruplar tanımlanmıştır. Osteopetrozis otozomal dominant ve otozomal resesif şekilde kalıtılmaktadır. Osteoklast fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle normal kemik rezorpsiyonunun oluşmadığı bildirilmiştir. İskelet sistemindeki artışın sonucu olarak, medullar kavitede sıkışma anemiye, buna bağlı olarak ekstremiteler hematopoeze yol açar.

Osteopetrozide bozukluk; osteoklastlarla beraber kemik iliği stem hücrelerinde ya da osteoklast ve kemik iliğinde de saptanmıştır. Osteoklastlar lizozomal asitfosfataz enzimini normal miktarda sentez etmelerine rağmen sekrete edemezler. Osteoklastik fonksiyonların yerine getirilememesi sonucu kalsifiye olan substantia spongiosa ossiumda normal olması gereken rezorpsiyon gerçekleşmez, kemik korteksi kemik iliği aleyhine kalınlaşır. Zamanla kemik iliği boşluğu dolar ve hematopoez

bozular. Osteopetrozide optik sinir kompresyonlarına ve optik atrofiye rastlanır.<sup>10</sup> Kemikteki aşırı büyüme sonucu sinirlerin osseöz kanal ve deliklerden geçerken uğradığı basıya bağlı olarak etkilenen sinirlerle ilgili olarak duyma ve görmede bozukluklar, felç, ağrı ile sonuçlanan durumlar gözlenir. Osteopetrozideki oküler hasar; optik atrofi, papil ödemi, nistagmus, şaşılık, ekstraoküler göz hareketlerinde sınırlılık ve proptozis olarak tanımlanabilir. Ciddi görme kaybı optik atrofi ile birlikte ve yaklaşık %80 olguda görülür. Bu olgularda görme kaybı, optik sinir üzerine kemiğin bası yapması sonucunda gelişebildiği gibi; bazı olgularda anormal retinal histopatolojik ve elektrofizyolojik raporlar primer retinal dejenerasyonun görme kaybı nedeni olabileceğini göstermiştir. Ayrıca görme kaybının hidrosefaliye ve papil ödemeine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Osteopetrozisi bir olguda; şaşılık, nistagmus, altıncı sinir paralizisi ve optik sinir kanalı stenozuna optik sinir hasarı geliştiği gösterilmiştir.<sup>11</sup> İnfantil malign osteopetrosisi bir olguda ilerlemiş görme kaybı ve makulada koryoretinal dejeneratif değişiklikleri gösteren elektroretinografi kaydı alınmıştır.<sup>12</sup>

### PAGET HASTALIĞI

Kemiğin Paget hastalığı (osteitis deformans), kemikte artmış rezorbsiyon, formasyon ve mineralizasyonla kendini gösteren, fokal ve kronik bir iskelet sistemi hastalığıdır. Hastalık genel olarak üç dönemde seyreder. Erken fazda lokal olarak osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucunda osteolitik bir süreç görülür (litik dönem). Bu sürecin radyolojik görünümü uzun kemiklerde V harfi şeklinde litik lezyonlar, kafatasında ise osteoporozis cirkumscriptadadır. Osteolitik lezyonların komşuluğunda osteoblastik aktivite artar, trabeküller ve kortikal kemikte normal hiperparatroidizm meydana gelebilir. Bu hastalarda kalsiyum alımının artırılması ile değerler normale döner. Kafatası tutulumu kraniumu genişletir, kranial sinirlere kompresyon olur. Bunun sonucunda görme bozukluğu gelişir. Kafa tabanındaki kemikleri tutan Paget hastalığı, ciddi komplikasyonlar taşır. Kafa sinirlerinin ezilmesi, ilerleyici görme kaybı, sağırılık, vertigo, trigeminal nöralji, koku almanın kaybolması,

hemifasiyal spazm yapar. Poliostotik Paget hastalığında funduskopik muayenede angiooid streaklar görülebilir.<sup>13</sup>

Paget hastalığında Angiooid streak, retinal dejenerasyon ve koryoretinal kanama ve kornea opasitesine bağlı olarak ilerlemiş görme kaybı izlenmektedir.<sup>14</sup> Paget hastalığına bağlı proptozis ile karakterize sarkomatoz orbital transformasyon izlenmiştir.<sup>15</sup>

### HİPERKALSEMİ

Hiperkalsemi plazma total kalsiyumun 2.75 mmol/L (11 mg/dl) üstünde olması durumudur. Ancak daha iyi bir tanım olarak plazma iyonize kalsiyumunun 1.4 mmol/L (5.6 mg/dl) üzerinde olması hiperkalsemi olarak değerlendirilir. Hiperkalsemide kardiyovasküler sistemde hipertansiyon, QT kısalması görülebilir. Hiperkalseminin izlendiği supraventriküler aort stenozu Williams sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu sendromda orta derecede somatik ve zihinsel gelişim geriliği, hipertelorizm, periorbital dolgunluk, basık burun kökü, geniş ve kalkık burun ucu, uzun üst dudak, kalın dudaklar, açık duran ağız, geniş-dolgun yanak, küçük çene, diş anomalileri, bağ dokusu anomalileri, kifoskolyoz görülür. Oküler lezyonlar; şaşılık, iris, lens ve retina damarlarında anomalilerdir. Yüz elli iki Williams sendromlu olgunun incelendiği bir çalışmada; %54 şaşılık, %22 retina damarlarında kıvrım artışı izlenmiştir. Olguların 2'sinde pitozis, 1'inde Rieger sendromu, 2'sinde katarakt saptanmıştır.<sup>16</sup> Williams sendromlu 11 hastanın incelendiği bir çalışmada üç hastada şaşılık izlenirken diğer sekiz hastanın altında monofiksasyon sendromu tespit edilmiştir. Williams sendromunda azalmış binoküler görme yüksek sıklıktaki şaşılıkla ilişkilendirilmiştir.<sup>17</sup>

### JÜVENİL PAGET HASTALIĞI

Jüvenil Paget hastalığı olarak da bilinen hiperfosfatazyaya otozomal resesif geçişli, bir yaş civarında klinik bulgu vermeye başlayan, iskelet deformiteleri, makrosefali, boy kısalığı, kranial sinir tutulumu ile karakterize bir kemik hastalığıdır. Patogenezi kompakt kemikte depolanma olmaksızın lamellar kemiğin hızlanmış turnoveri söz konusudur.<sup>18</sup>

**Klinik:** Birçok farklı kemik tutulumu (pelvis, femur, vertebra, tibia) söz konusudur. El ve ayak nadiren tutulur. Tek lezyon olabileceği gibi bütün iskelet de tutulabilir. En sık semptom, tutulum gösteren bölgede ağrıdır. Kemiklerin eğrilmesi sıktır ve patolojik kırık meydana gelebilir. Vertebral tutulum kifoz ve omurilik basısı yapar. Kafatası tutulumuyla mikst tip işitme kaybı, mavi sklera, bilateral katarakt, atipik yüz, çomak parmak şeklinde görülür.<sup>18</sup>

## HIPOFOSFATAZYA VE GÖZ

Hipofosfatazya tabiri kemik mineralizasyonunda değişken defektlerin olduğu serum alkalenfosfataz aktivitesinin yok veya subnormal olduğu, idrar veya kanda alkalifosfataz substratlarının fazlalığını göstermek üzere kullanılır. Hipofosfatazyada başlıca patoloji iskelet ve dental yapıların mineralizasyonu ve kırıkta doku kalsifikasyonundaki yetersizliktir. Bu durumdan normal mineralizasyon ve kalsifikasyon için gerekli alkalenfosfatazın aktivitesindeki bozukluk sorumlu tutulmaktadır. Kırıkta ve kemik dokusunda pirofosfat ve diğer fosfat esterlerinin hidrolizi için alkalenfosfataz gerekirken olup bu enzim aktivitesinin eksikliğinde normal mineralizasyon için ihtiyaç duyulan serbest fosfat sağlanamaz. Hipofosfatazyalı hastalarda alkalenfosfataz enzim aktivitesinin düşük olmasına karşılık, alkalen fosfataz mRNA'nın normal düzeylerde saptanması, bu hastalarda enzimatik olarak inaktif alkalenfosfataz proteininin bulunması veya alkalenfosfataz geninin kodlama bölgesinde nokta mutasyonu ile açıklanmıştır.<sup>19</sup>

### KLİNİK:

**Perinatal hipofosfatazya:** Mavi sklera gözlenebilir.

**İnfanıl hipofosfatazya:** Otozomal resesif geçiş görülmektedir. Mavi sklera izlenir.

**Adült hipofosfatazyası:** Adült tipte boy kısalığı ve kemik deformiteleri görülür. Anemi, nefrokalsinoz, ekzoftalmi, KİBAS hipofosfatazyada rastlanabilen diğer bulgulardır. Retinitis pigmentosa hipofosfatazyalı hastalarda hipofosfatazyaya bağlı olarak mavi sklera, band keratopati, katarakt, optik atrofi ve konjonktival kalsifikasyon bildirilmiştir.<sup>20</sup>

## HIPOFOSFATEMİK RİKETS

Bu hastalarda böbreklerde sodyum-fosfor taşıyıcı proteininde ve kalsitriol metabolizmasında bozukluk tespit edilmiştir. 1-alfa hidroksilaz aktivitesinde bozukluk, böbrek tubuluslarından fosfor tutulumunun azalması sonucu idrarla fosfor atılımı artmıştır.

Hipofosfateminin bir nedeni de bağırsaktan fosfat reabsorpsiyon bozukluğudur.

Hipofosfatemik ricketste belirgin kemik kalınlaşması optik kanal daralması yaparak bilateral optik atrofiye neden olmaktadır.<sup>21</sup>

## CEREBROTENDİNOUS XANTHOMATOSİS

Kalıtısal bir hastalıktır. Demans, piramidal ve serebellar yetmezlik, periferik nöropati, katarakt, serum kolesterol düzeyinin yüksek olduğu tendon ksantomlar, yaygın osteoporoz ve kemik fraktür riskinde artış görülür.

Hastada bilateral katarakt, mental retardasyon, spastik tetraparezi, serebellar ataksi, osteoporoz, serum kolestanol düzeyinde belirgin artış vardır.<sup>22</sup>

## EHLERS DANLOS SENDROMU

Ehlers-Danlos sendromu deriyi, ligamentleri ve organları tutan 10'dan fazla ve kalıtsal özelliği olan destek dokusu hastalığı grubunun adıdır. Bu sendromun bazı formlarında derinin, ligamentlerin, tendonların, kan damarlarının ve organların ana kollajeni olan Tip I ve III'ün sentezinde defekt gösterilmiştir. Bu sendromun Tip IV formunda Tip III kollajen defekti, hastalığın Tip VI formunda Tip I ve III kollajenin lizil residülerinin hidroksilasyonunda defekt olduğu, hastalığın Tip VII formunda ise prokollajenin kollajene dönmesinde defekt olduğu tespit edilmiştir. Ehlers Danlos sendromu tip VI vakalarında bilateral mikrokornea, periferik sklerokornea, kornea plana, keratokonus, keratoglobus olduğunu bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Budanowitz; Ehlers Danlos sendromunda retina dekolmanı geliştiğini ifade etmektedir.<sup>24</sup> Ehlers-Danlos sendromu 1/ 200.000 sıklıkta görülür ve göz bulguları açısından oftalmologların dikkatli olması gereken bir sendromdur. Epikantal kıvrımlar,

miyopi ve şaşılık sıktır fakat ciddi göz komplikasyonları nadirdir.<sup>25</sup> Az sayıda retina dekolmanı ve kornea-sklera perforasyonu nedeni ile gelişen görme kaybı bildirilmiştir. Lensin spontan dislokasyonu oldukça nadir bildirilmiştir.<sup>26</sup> Literatürde az sayıda olguda lens kristallerinin subkonjonktival dislokasyonu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Angioid streak'ler Ehlers-Danlos sendromunda görülmektedir. Ehlers-Danlos sendromu dışında, Paget hastalığında, Psödoksantoma Elastikum, Marfan sendromu ve hemolitik anemilerde de görülebilir.(A)

Angioid streak; optik diski çevreleyen ve retinal damarlar altında uzanan gri kırmızı kestane renkli lineer çizgiler şeklinde izlenir. Retina pigment epiteli ile koroid fleksus arasında uzanan Bruch's membranının, elastinden zengin dış tabakasının yırtılmaları ve kalsifikasyonu neticesinde oluşur.<sup>28</sup>

## KALSİTRİOL VE GÖZ

1,25 dihidroksi vitamin D3 bir anjiyogenesis inhibitörüdür ve diyabetik retinopatinin şiddetiyle 1,25 dihidroksivitamin D3 konsantrasyonu arasında korelasyon bulunmuştur. Serum 1,25(OH)2D3 düzeyi diyabetiklerde nondiyabetiklere göre düşük bulunmuştur. 1,25(OH)2D3 serum konsantrasyonu retinopatisiz hastalarda en yüksekken, proliferatif diyabetik retinopatide en düşük bulunmuştur. Serum 25-OHD düzeyi de diyabetik hastalarda düşük saptanmıştır. Diyabetin süresiyle 1,25(OH)2D3 düzeyi arasında ters korelasyon görülmüştür.<sup>29</sup>

Topikal kalsitriolün, fare korneası içine langerhans hücre migrasyonunu inhibe ederek oküler yüzey inflamasyonunu süprese etmede etkili olduğu görülmüştür. Kalsitriol in vitro olarak insan korneal epitelyal hücrelerince yapılan sitokinleri (IL-1

alfa, IL-1b ve IL-8 ) inhibe eder. İnsanda da kalsitriolün oküler yüzey inflamasyonunda görülen korneal neovaskularizasyon ve langerhans hücre migrasyonunu inhibe edeceği düşünülmektedir.<sup>30</sup> Deneysel olarak yapılan hayvan çalışmasında kalsitriolün retinal neovaskularizasyonu inhibe ettiği ve neovasküler göz hastalıkları için faydalı olabileceği belirtilmiştir.<sup>31</sup>

## BONE MORPHOGENETİC PROTEİN(BMP) VE RETİNA

Bone morphogenetic protein(BMP) normal endokondral kemik oluşumunu indükler. BMP, kemik, beyin ve spinal kord dahil çeşitli dokuların büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynar. BMP'nin Parkinson hastalığı, serebral iskemi ve kafa travmalarında nöron koruyucu olduğu gözlenmiştir.<sup>32</sup>

Kemik oluşumunu uyarır, kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Kemik matriksinde depolanır. Kemik kollajen sentezi üzerine direkt stimulan etkileri vardır. Parathormon gibi kemik rezorpsiyonunu hızlandıran hormonlar kemikten TGF-beta salınımını artırır, böylece kemik rezorpsiyonu baskılanır ve yeniden yapılanma fazı başlatılır. BMP' de TGF-beta gibi kemik hücre gelişim ve mitozunu stimüle eder ve özellikle kırıkta olmak üzere diğer mezenkimal hücrelerde benzer etkide bulunur. TGF-beta ve BMP in vivo olarak kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandırır.

Belecky; piliçlerde BMP reseptörleri ve bağlayıcı proteinlerinin retinada bulunduğunu ve bu dokunun farklılaşmasında ve şekillenmesinde BMP'nin önemini belirlemiştir.<sup>33</sup> Osteoporozda önemli yeri olan BMP'nin gözde de önem kazanması osteoporoz ve retina patoloji ilişkisini ortaya koyması açısından düşünce ufukumuzu genişletmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Pirouzian A, O'Halloran H, Scher C, Jockin Y, Yaghamai R. Traumatic and spontaneous scleral rupture and uveal prolapse in osteogenesis imperfecta. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2007;44:315-7.
2. Mietz H, Kasner L, Green WR. Histopathologic and electron-microscopic features of corneal and scleral collagen fibers in osteogenesis imperfecta type III. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997;235:405-10.
3. Ganesh A, Jenny C, Geyer J, Shouldice M, Levin AV. Retinal hemorrhages in type I osteogenesis imperfecta after minor trauma. Ophthalmology 2004;111:1428-31.
4. Evereklioglu C, Madenci E, Bayazit YA, Yilmaz K, Balat A, Bekir NA Central corneal thickness is lower in osteogenesis imperfecta and negatively correlates with the presence of blue sclera. Ophthalmic Physiol Opt 2002;22: 511-5.
5. Scott A, Kashani S, Towler HM. Progressive myopia due to posterior staphyloma in Type I Osteogenesis Imperfecta. Int Ophthalmol 2005;26:167-9.

6. Nakamura K, Nashimoto M, Hori Y, Yamamoto M. Serum parathyroid hormone in healthy Japanese women in relation to serum 25-hydroxyvitamin D. *Int J Vitam Nutr Res* 2000;70:287-92.
7. Al Dhoyan N, Al Hemidan AI, Ozand PT. Ophthalmic manifestations of Sanjad-Sakati syndrome. *Ophthalmic Genet* 2006;27:83-7.
8. Kumar R, Reddy DV, Unnikrishnan AG, Kapoor D, Agrawal NK, Singh SK. Heterochromia iridis with primary hypoparathyroidism. *J Assoc Physicians India* 2004;52:216.
9. Casteels I, Casaer P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr* 2008;167:751-5.
10. Tsuchida H, Takagi M, Miki A, Usui T, Hasegawa S, Abe H. A case of osteopetrosis with acute optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:72-4.
11. Haines SJ, Erickson DL, Wirtschafter JD. Optic nerve decompression for osteopetrosis in early childhood. *Neurosurgery* 1988;23:470-5.
12. Ruben JB, Morris RJ, Judisch GF. Chorioretinal degeneration in infantile malignant osteopetrosis. *Am J Ophthalmol* 1990;110:1-5.
13. Siris ES. Goals of treatment for Paget's disease of bone. *Bone Miner Res* 1999;14(Suppl 2):49-52.
14. Dabbs TR, Skjodt K. Prevalence of angioid streaks and other ocular complications of Paget's disease of bone. *Br J Ophthalmol* 1990;74:579-82.
15. Goldberg S, Slamovits TL, Dorfman HD, Rosenbaum PS. Sarcomatous transformation of the orbit in a patient with Paget's disease. *Ophthalmology* 2000;107:1464-7.
16. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wesel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996;49:28-31.
17. Olitsky SE, Sadler LS, Reynolds JD. Subnormal binocular vision in the Williams syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:58-60.
18. Janssens K, de Vernejoul MC, de Freitas F, Vanhoenacker F, Van Hul W. An intermediate form of juvenile Paget's disease caused by a truncating TNFRSF11B mutation. *Bone* 2005;36:542-8.
19. Brenner RL, Smith JL, Cleveland WW, Bejar RL, Lockhart WS Jr. Eye signs of hypophosphatasia. *Arch Ophthalmol* 1969;81:614-7.
20. Roxburgh ST. Atypical retinitis pigmentosa with hypophosphatasia. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1983;103 ( Pt 5):513-6.
21. Caldemeyer KS, Smith RR, Edwards-Brown MK. Familial hypophosphatemic rickets causing ocular calcification and optic canal narrowing. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1252-4.
22. Kubota R, Nakagawa M, Nakamura A, Kuriyama M, Osame M. [Cerebrotendinous xanthomatosis-a case of brain MRI abnormality and osteoporosis] *Rinsho Shinkeigaku* 1992;32:488-93.
23. Cameron JA. Corneal abnormalities in Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Cornea* 1993;12:54-9.
24. Bodanowitz S, Hesse L, Pöstgens H, Kroll P. [Retinal detachment in Ehlers-Danlos syndrome. Treatment by pars plana vitrectomy] *Ophthalmologie* 1997;94:634-7.
25. Mc Nelis M. Ehlers-danlos syndrome. In: Marks ES, Adamczyk DT, Thomann KH, eds. *Primary Eye Care in Systemic Disease*. 1st ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1995. p. 309-12.
26. Parc C, Legeais JM, Renard G. [Post-traumatic scleromalacia in an Ehlers-Danlos syndrome] *J Fr Ophtalmol* 1998;21:761-3.
27. Sharma Y, Sudan R, Gaur A. Post traumatic subconjunctival dislocation of lens in Ehlers-Danlos syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2003;51:185-6.
28. Kelten E, Demirkan N, Ergin Ş, Erdoğan B, Yıldırım C. Psödoksantoma Elastikum (PKE), Bir Olgu Sunumu. *Firat Tıp Dergisi*. 2005;10:83-85.
29. Aksoy H, Akçay F, Kurtul N, Baykal O, Avci B. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000;33:47-51.
30. Suzuki T, Sano Y, Sotozono C, Kinoshita S. Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on cytokine production by human corneal epithelial cells. *Curr Eye Res* 2000;20:127-30.
31. Albert DM, Scheef EA, Wang S, Mehraein F, Darjatmoko SR, Sorenson CM, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:2327-34.
32. Helm GA, Alden TD, Sheehan JP, Kallmes D. Bone morphogenetic proteins and bone morphogenetic protein gene therapy in neurological surgery: a review. *Neurosurgery* 2000;46:1213-22.
33. Belecky-Adams T, Adler R. Developmental expression patterns of bone morphogenetic proteins, receptors, and binding proteins in the chick retina. *J Comp Neurol* 2001;430:562-72.