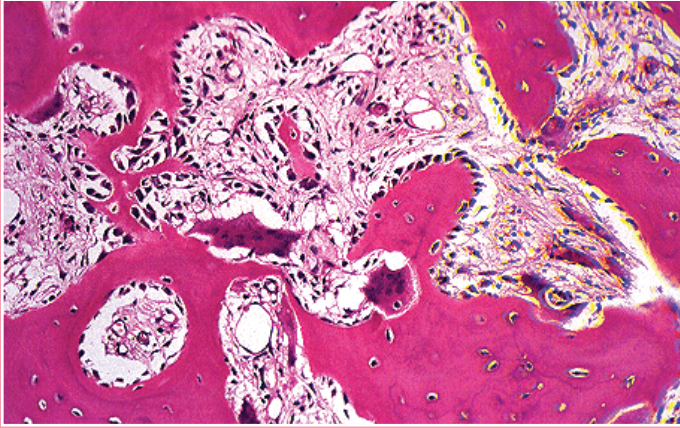




Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

Metabolik Kemik Hastalıkları



Editör

Prof. Dr. Tümay SÖZEN

Yardımcı Editör

Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ



METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

Editör

Dr. Tümay SÖZEN

Yardımcı Editör

Dr. Dilek Yavuz GOGAS

Ankara, 2013

METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği -2013

Bu materyal Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) tarafından yayınlanmış ve dağıtılmıştır. Kılavuzun tamamı veya bir kısmı izinsiz çoğaltılamaz veya ticari amaçla kullanılamaz.

ISBN: 978-605-4011-17-9



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2098

<http://www.temd.org.tr>



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

Faks (0312) 431 3602

Baskı

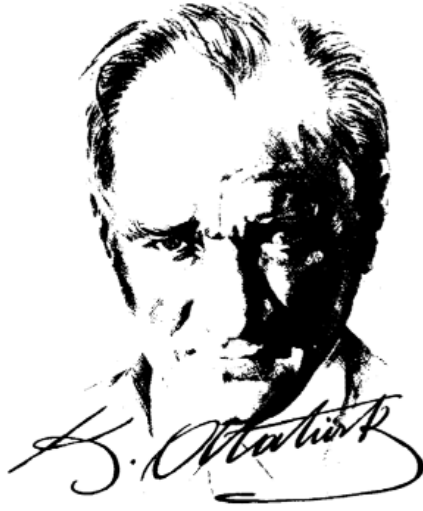
Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Matbaacılar sitesi 560 Sk. No:27

Yenimahalle, Ankara

Tel. (0312) 395 21 28

Baskı Tarihi: Mayıs 2013



**“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”**

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

Önsöz	III
Yazarlar	IV
KALSİYUM METABOLİZMASI	1
<i>Dr. Tümay Sözen</i>	
HİPERKALSEMİ	6
<i>Dr. Alper Gürlek</i>	
HİPOKALSEMİ	13
<i>Dr. Ahmet Kaya</i>	
GEBELİKTE KALSİYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI	26
<i>Dr. Ayşegül Atmaca</i>	
HİPOFOSFATEMİ	32
<i>Dr. Mine Adaş</i>	
HİPERFOSFATEMİ	41
<i>Dr. İbrahim Yıldırım, Dr. Taner Bayraktaroğlu</i>	
MAGNEZYUM METABOLİZMASI VE HİPOMAGNEZEMİ	49
<i>Dr. Bilgin Özmen</i>	
HİPERMAGNEZEMİ	56
<i>Dr. Cavit Çulha</i>	
KEMİK BİYOLOJİSİ	60
<i>Dr. Tümay Sözen</i>	
KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU DEĞERLENDİRİLMESİ	67
<i>Dr. Ayhan Karakoç</i>	
PREMENOPAZAL OSTEOPOROZ	70
<i>Dr. Fırat Bayraktar</i>	
POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZ	76
<i>Dr. Aysen Akalın</i>	
ERKEK OSTEOPOROZU	84
<i>Dr. Dilek Yavuz Gogas</i>	
GEBELİK VE LAKTASYONA BAĞLI OSTEOPOROZ	91
<i>Dr. Ayşegül Atmaca</i>	

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA METABOLİK KEMİK HASTALIĞI	97
<i>Dr. Fulden Saraç</i>	
İLACA BAĞLI OSTEOPOROZ	99
<i>Dr. Zeynep Cantürk</i>	
İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA OSTEOPOROZ	109
<i>Dr. Fulden Saraç</i>	
ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA METABOLİK KEMİK HASTALIĞI	111
<i>Dr. Fulden Saraç</i>	
TRANSPLANTASYON ve OSTEOPOROZ	114
<i>Dr. İbrahim Şahin</i>	
KRONİK BÖBREK HASTALIKLARINDA MİNERAL VE KEMİK METABOLİZMA BOZUKLUKLARI	120
<i>Dr. Neslihan Kurtulmuş</i>	
PRİMER HİPERPARATİROİDİZM	128
<i>Dr. Betül Uğur Altun</i>	
HİPOPARATİROİDİZM	135
<i>Dr. Erdiç Ertürk</i>	
VİTAMİN D ve YETMEZLİĞİ	141
<i>Dr. Tümay Sözen</i>	
OSTEOMALAZİ	154
<i>Dr. Zeliha Hekimsoy</i>	
KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI (OSTEİTİS DEFORMANS)	165
<i>Dr. Refik Tanakol</i>	
RENAL TAŞ (NEFROLİTİYAZİS)	180
<i>Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya</i>	

Editörden;

Metabolik Kemik Hastalıkları kitabı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubundaki meslekdaşlarımızın, geçen yıl çıkardığımız Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu için hazırlamış oldukları yazılardan oluşturulmuştur. Geniş bir şekilde yazılmış bu yazılar Klavuz için belli bir formata uygun olmak üzere kısaltılmış ve değiştirilmişti. Büyük bir özveri ve çabalarla hazırlanmış orijinal metinler için harcanan emeklerin değerlendirilmesi amacıyla, bu metinleri bir kitap haline getirerek konuya ilgi duyanların başvuracakları bir kitap haline getirmeyi düşündük.

TEMD Yönetim Kurulunun kitabın basımı için finansal destek vermesi ile kitap basımı gerçekleşebildi. Bunun için Yönetim Kurulumuza ve metinleri hazırlayan tüm meslekdaşlarıma, basım safhasında emekleri nedeniyle Prof. Dr. Dilek Yavuz Gogas'a teşekkür eder, kitabın okuyuculara faydalı olmasını dilerim.

Prof. Dr. Tümay Sözen

*Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları
Çalışma Grubu Başkanı*

Adı-Soyadı	Kurum
Uzm. Dr. Mine Adaş	S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Ünitesi, İstanbul
Prof. Dr. Aysen Akalın	Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Endokrinoloji Bilim Dalı, Eskişehir
Doç. Dr. Betül Uğur Altun	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul
Doç. Dr. Aysegül Atmaca	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun
Prof. Dr. Fırat Bayraktar	Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir
Doç. Dr. Taner Bayraktaroğlu	Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Zonguldak
Dr. Zeynep Cantürk	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kocaeli
Uzm. Dr. Cavit Çulha	S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği, Ankara
Prof. Dr. Erdinç Ertürk	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa
Prof. Dr. Dilek Yavuz Gogas	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
Prof. Dr. Alper Gürlek	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa
Prof. Dr. Ayhan Karakoç	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara
Prof. Dr. Ahmet Kaya	Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Konya
Doç. Dr. Neslihan Kurtulmuş	Acıbadem Maslak Hastanesi, İç Hastalıkları Endokrinoloji Kliniği
Prof. Dr. Bilgin Özmen	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Manisa
Doç. Dr. Fulden Saraç	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İzmir
Doç. Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Malatya
Prof. Dr. Tümay Sözen	Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı Lefkoşa, Kıbrıs
Doç. Dr. İbrahim Şahin	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Malatya
Prof. Dr. Refik Tanakol	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul
Prof. Dr. İbrahim Yıldırım	Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Zonguldak

KALSİYUM METABOLİZMASI

Dr. Tümay Sözen

Kalsiyum (Ca) iskelet mineralizasyonunda ve birçok biyolojik fonksiyonlarında önemli rol alır Bu element vücuda sadece diyet yoluyla alınmaktadır. Normalde erişkin insan vücudunda (70 yaşında sağlıklı bir erkekte) 1-2 kg kadar kalsiyum (Ca) vardır ve bunun %99'u kemikte hidroksi apatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde bulunur (1) ve bu kalsiyum iskeletin mekanik dengesini temin ettiği gibi, ekstrasellüler sıvıdaki (ESS) Ca^{++} (Ca) konsantrasyonunun devamını sağlar, Kemikteki Ca un 2 iki görevi vardır iskeletin gücünü sağladığı gibi, intrasellüler ve ekstrasellüler Ca havuzlarının devamını temin için dinamik bir depo görevi görür.

Ca'un kemikte birikimi intrauterin olarak başlar, fetal yaşamın 3. trimesterinde önemli derecede artar, çocukluk ve ergenlik çağında giderekte daha artar ve erken erişkenlik devresinde (20-30 yaşlarda) doruk noktasına ulaşır ve sonrasında yılda %1-2 yi aşmaksızın azalmaya başlar (2). Kemikte olmayan Ca, total vücut Ca unun <%1'dir bir erişkinde 10 gr kadardır, fakat çeşitli Ca havuzlarında sabit, sürekli ve çabuk değişime uğrar ve ekstrasellüler ve intrasellüler sinyalizasyonda, sinir uyarı transmisyonunda ve kas kontraksiyonları gibi önemli fonksiyonlarda rol oynar (3-4). Kandan kemiğe ve kemikten kana günde 250-500 mg gibi oldukça fazla Ca geçişleri olur. Bu olay osteoblast ve osteoklast hücrelerinin birbirleriyle olan fizyolojik veya patolojik bağımlılığından etkilenir. İskeletteki Ca'un %0.5-1'i ise ECC de serbest değişim gösterebilir.

iCa'un ESS deki konsantrasyonu çok dar sınırlar içinde tutulur, zira özellikle nöromusküler aktivite, salgılama veya sinyal iletimi gibi hücresel fonksiyonlarda iCa'un çok kritik rolü vardır. Intrasellüler sitozolik

serbest Ca düzeyleri ortalama 100nmol/L olup, kandaki ve ESS'deki iCa konsantrasyonun 10.000 katı daha düşüktür. Bu çok yüksek farklı kimyasal gradient nedeniyle çeşitli hücre membranlarındaki Ca kanallarında hormonlar, metabolitler veya nörotransmitterlerle oluşan aktivasyonla Ca çok hızlı olarak hücre fonksiyonlarını değiştirir.

Kanda total Ca konsantrasyonu normalde 8.5-10.5 mg/dl (2.2-2.6 m mol) olup bunun %50'si ionizedir, geri kalanı iyonik olarak negatif yüklü proteinlere esas olarak da albumin ve immunglobulinlere bağlanır veya PO_4 , CO_3 , sitrat, SO_4 , okzalit veya diğer anyonlarla gevşek olan kompleksler yapar. Bu nedenle serum protein konsantrasyonlarındaki değişimler, direkt olarak kan total Ca konsantrasyonunu, iyonize Ca (iCa) konsantrasyonu normal kalmasına karşın değiştirirler. Bunun için bir algoritim kullanılarak gerçek Ca düzeyleri tayin edilir. Serum albumindeki her 1 gr veya immunoglobulinler için her 0.5 gr düşme için, total serum Ca değerine (mg/dL) 0.8 mg eklenir ve Ca değeri hesaplanır,

Düzeltilmiş $[Ca] = Total [Ca] + (0.8 \times [4.5 - \text{albumin düzeyi}])$.

Fakat bu düzeltmeler hakiki serbest kalsiyum konsantrasyonlarının kaba tahminleridir, bazen yanıltıcı olur. Asidoz Ca un proteinlere bağlanmasını azalttığından, iCa değerlerini değiştirir. Bu nedenle mümkünse iCa düzeyleri kalsiyum hassas elektrotlar kullanan yöntemlerle, direkt olarak ölçülmelidir. Normal serum iCa düzeyi 4.4 -5.2 mg / dl veya (1.1-1.3 mmol / L) dir.

Kalsiyum homeostazı; barsak, böbrek ve kemikteki kalsiyumun transportunu kontrol eden integre bir hormonal sistemle temin edilir. Bu kalsiyum regule edici sistem 2 ana hormon ve onların reseptörleri sayesinde yapılır: Kandaki PTH ve PTH reseptörü (PTHr) (6), $1,25 (OH)_2 D$ ve vitamin D reseptörü (VDR) (7), iyonize Ca ve kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) (8) bu integre sistemi oluştururlar. Kan iCa u direkt olarak PTH'yı, paratiroid kalsiyum algılayıcı reseptörü (CaSR) aktive ederek süprese eder, iCa ayrıca PTH salgısını $1,25(OH)_2 D$ yapımı üzerinden indirekt olarak etkiler. Bu inhibitör etki, aktif D vitamini metabolitinin henüz anlaşılmamış bir mekanizma ile negatif geri tepim mekanizması ile oluşur.

Serum Ca undaki azalma, paratiroid bezinde CaSR inaktif eder ve PTH salgısı artar, böbrekteki PTHr aktive olur ve tubuler Ca absorpsiyonunu ve kemikte kemik resorpsiyonunu artırır. Artmış PTH, böbrekten $1,25 (OH)_2 D$ yapımını uyarır ve barsaktaki VDR ü aktive ederek, barsaktan Ca absorpsiyonunu artırır, serum kalsiyumu yükseldiğinde ise PTH salgısını azaltır ve kemikte kemik rezorpsiyonu inhibe olur. Serum Ca da ki azalma muhtemelen böbrekteki CaSR de inaktif ederek Ca reabsorpsiyonunu artırır ve PTH etkisini güçlendirir Bu integre hormonal cevaplar serum Ca unu düzeltir ve negatif geri tepimi durdurur. Serum Ca yükselmesiyle bu olaylar tersine döner ve integre hormonal cevabı serum Ca unu düşürür. Bütün bu mekanizmalar sağlıklı bireylerde total serum Ca unu fizyolojik sınırlar içinde %10 oranındaki dar çerçevede tutar.

İntestinal Kalsiyum Absorpsiyonu

Normal diyetssel Ca alım miktarı şahıstan şahısa fark eder, diyetle günde 400-1500 mg kalsiyum alınır. Diyetle alınan Ca, %25-60 arasında değişen oranlarda barsaklardan emilir. Bu oran yaş, Ca tüketim alışkanlığı, vücudun Vitamin D durumu, homeostatik sistemlerinin çalışma durumu ve gıdalardaki Ca içeriğinden etkilenir. Fraksiyonel Ca absorpsiyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri ile pozitif orantılıdır. Ağız yoluyla alınan Ca hem aktif transport (transsellüler), hem de pasif difüzyon (parasellüler) mekanizmalarla emilir. Pasif Ca emilimi ortalama günlük Ca alımının %5'idir, aktif Ca emilimi ise, prensip olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından temin edilir ve %20-70 arasında olup, düşük Ca alımı hallerinde olur, pasif difüzyon ise yüksek Ca alımı hallerinde efektifir. Tipik olarak normal Ca alımlarında $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bağımlı transport absorpsiyonun büyük bir kısmından, pasif difüzyon toplam absorpsiyonun sadece %8-23'ünden sorumludur (9).

Aktif Ca transportu esas proksimal barsakdan (duodenum ve proksimal jejunum) ise de, bir miktar aktif Ca absorpsiyonu ince barsakların bir çok bölgesinden de yapılır. Ca un optimal emilimi için mide asitinin mevcut olması lazımdır. Özellikle kalsiyum kullanımında, kalsiyum karbonat. $(\text{CO}_3)^{-}$ gibi, zayıf olarak ayrışabilir, kalsiyum preparatları kullanıldığında bu konu önemli olur. Aklorik bireylerde veya gastrik asit inhibisyonu yapan ilaçlar alınıyorsa, yemeklerle birlikte ve alınacak uygun bazı Ca preparatları ile absorpsiyon artırılabilir. Ca Citrat bu durumlarda tercih edilebilir. Ca emilimi pankreas veya safra akımı eksikliğine neden olan hastalıklarda azalabilir, zira Ca emilmemiş yağ asitlerine veya başka gıda artıklarına bağlanabilir.

Büyüme, gebelik, laktasyon, diyetteki Ca azlığı gibi Ca ihtiyacının arttığı durumlarda, renal $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımının artması ile adaptasyon oluşur. Günde 1000 mg diyetssel Ca alan normal bireylerde ortalama 800 mg Ca gaitada çıkar ve diyetten gelenin 330 mg ve intestinal kanala salgılanan salgılarda ortalama 200 mg Ca vardır ve bunun 70 mg geri emilir 130 mg gaitada çıkar. ESS deki Ca dar bir sınır içinde idame edilir. Ortalama 100-200 mg/gün Ca intestinal salgılarla zorunlu olarak kalsiyotropik hormonların etkisi olmadan atılır.

Diyetteki günlük çok fazla değişiklik gösteren kalsiyum alımına karşın, geri tepimli kontrol edilen hormonal regülasyonla, intestinal absorpsiyon günlük 200-400 mg/gün (5-7.4 mmol) gibi nisbeten sabit değerlerde tutulur. Bu, günlük absorbe edilen Ca yükü yine çok sıkı bir şekilde kandaki iCa tarafından kontrol edilerek böbreklerden atılır.

Renal Kalsiyum Atılımı

Renal kalsiyum atılımı başlıca 2 mekanizma ile temin edilir.

- Tubuler Ca reabsorpsiyonu
- Filtrasyondaki Ca yükü (10)

Bu mekanizmalardan herhangi birindeki bozukluk (kronik böbrek hastalığında olduğu gibi) anormal kalsiyum homeostazına neden olur (11).

Günlük barsaktan absorbe edilmiş Ca, kandaki iCa konsantrasyonu tarafından düzenlenir Ortalama olarak her gün 8-10 gr Ca glomerullardan filtre edilir ve bunun sadece %2-3 ü idrarla atılır.

Glomerüler ultrafiltratta Ca un %98'i tübülülerde absorpsiyona uğrar, her gün filtre olan Ca miktarı, ESS de mevcut olan ve gastrointestinal sistemden absorbe olan net Ca miktarından çok fazladır. Böbreklerde filtre olan Ca un %68-75'i proksimal tüplerden pasif parasellüler yolla ve regüle edilmeyen NaCl eşliğinde geri emilir. Filtre olan Ca un diğer %20'si kortikal Henle kulpunun kalın çıkan kolunda yine parasellüler mekanizma ile absorbe olur, geri kalan %5'i de toplayıcı kanaldan emilir. Henle den Ca absorpsiyonu, nefronun bu segmentinin bazolateral membranlarda eksprese olan parasellin adı verilen bir protein sayesinde olur. Kanda Mg veya Ca'un arttığı hallerde CaSR üzerinden inhibe edilir, filtre olmuş Ca distal kıvrımlı tüplerden transsellüler mekanizma ile reabsorbe olur. Ca hücrenin luminal yüzeyine, apikal bölgedeki sayıları regule edilen spesifik kanallardan girer ve sonra hücre boyunca Ca kalbindin-D 28 denilen spesifik bir Ca bağlayıcı protein eşliğinde taşınır ve Ca^{++} - ATP ase lar ve Na^{+} / Ca^{++} değişimcileri ile bazolateral yüzeyden dışarı atılır, böylece transport edilmiş Ca yükünden kurtulmuş olur ve, transsellüler Ca gradienti korunmuş olur. Bütün bu basamaklardaki olaylar, direkt veya indirekt olarak PTH ile artar. Distal kıvrımlı tüpler ayrıca tiazide diüretiklerinin etki bölgesidir, bu hücrelerin apikalinde eksprese olan NaCl taşıyıcılarını bloke ederek, idrar Ca atılımını azaltır. Tersine diyetdeki sodyum yükü veya loop diüretikleri veya salin infuzyonlarının neden olduğu artmış sodyum yükü, distal tüplerden Ca absorpsiyonunu, tiazidlerin tam tersi bir etki ile azaltır. Dolayısıyla böbrek, serum Ca konsantrasyonunun düzenlenmesinde en önemli rolü oynar.

Serum iCa konsantrasyonlarının sabit olarak normal kalmasını temin eden homeostatik mekanizmalar, Ca alımının aşırı arttığı veya ilgili hormonal sistemlerin veya organların bozukluklarında iflas edebilir. Örneğin 200 mg/günden daha düşük Ca alımlarında, vitamin D (VD) bağımlı intestinal aktif transportun maksimal aktivitesinde bile, barsak, böbrek, ter veya diğer sekresyonlarla zorunlu kayıpları yerine koyabilecek net Ca absorpsiyonu temin edilemez. Bu durumlarda artmış PTH ve $1,25 (OH)_2 D$, osteoklastik kemik resorpsiyonunu aktive ederek kemikten gerekli Ca u temin etmeye çalışırlar. Bu da devamlı kemiğin kaybedilmesine ve negatif Ca dengesine neden olur, Artmış PTH ve $1,25 (OH)_2 D$ renal Ca reabsorpsiyonunu ve $1,25 (OH)_2 D$ barsaktan Ca absorpsiyonunu artırır.

Çok yüklü Ca alımlarında ise (günde 4 gr dan fazla, 100 mmol/gün) maksimal olarak downregule edilmiş intestinal aktif transport ve renal

tubuler Ca reabsorpsiyonuna rağmen, pasif barsak absorpsiyonu ESS'e Ca taşımaya devam eder, şiddetli hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, ilerleyici renal yetmezlik ve hiperkalsemiye neden olur (örneğin milk alkali sendromu gibi).

PTH ve VD nin eksikliği veya fazlalığı, barsak hastalıkları ve böbrek yetmezliği normal kalsiyum homeostazını derinden etkileyen sorunlar yaratırlar.

Kaynaklar

1. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ: Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases* 2006;1:106-111
2. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty. A longitudinal analysis. *J. Bone Miner Res* 2000;15: 2245-2250.
3. Campbell AK. Calcium as an intracellular regulator. *Proc Nutr Soc* 1990 ;49: 51-56.
4. Bootman MD, Collins TJ, Peppiatt CM, Prothero LS et al. Calcium signalling – An overview. *Semin Cell Dev Biol* 2001; 12: 3-10
5. Robertson WG, Marshall RW: Calcium measurements in serum and plasma – Total and ionized. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1979 ;11:271-304
6. Potts JT, Gardella TJ, Progress, paradox and potential: parathyroid hormone research over five decades. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:196-208
7. Jurutka PW, Whitfield GK, Hsieh JC et al. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 203-216
8. Brown EM. The calcium- sensing receptor: Physiology, pathophysiology and CaR – based therapeutics. *Subcell Biochem* 2007; 45:139-167
9. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *Nutr.* 2002;132:3428-3430 .
10. Peacock M. Renal excretion of calcium. In: *Calcium in Human Biology* edited by Nordin BEC, Berlin Heidelberg, Springer Verlag 1988 pp 125-169
11. Goodman WG. Calcium and phosphorus metabolism in patients who have chronic kidney disease .*Med Clin North Am* 2005;89: 631-647
12. Peacock M Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc. Nephrol* 2010; 5: 23-30

HİPERKALSEMİ

Dr. Alper Gürlek

Kalsiyum, esas olarak ekstrasellüler bir mineral olup hücre ve membran işlevlerinde, kemik metabolizmasında ve nöromüsküler fonksiyon ve iletimde önemli rolleri olan bir katyondur. Biyolojik olarak aktif kısım iyonize kalsiyum olup total kalsiyumun yaklaşık yarısına tekabül eder (1). Plazma protein değişiklikleri total kalsiyum seviyelerini etkilemekle birlikte iyonize kalsiyum düzeylerini değiştiremez. Bu nedenle eğer iyonize kalsiyum bakılamıyorsa serum albüminine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır. Hesaplama yapılırken albümin düzeyindeki her 1 g/dL'lik azalma için serum total kalsiyum düzeyine 0.8 mg/dl eklenir. Hiperkalsemi plazma kalsiyum konsantrasyonunun ölçümün yapılacağı laboratuvarın normal aralığının üst sınırından 0.1 mg/ dl fazla olması olarak tanımlanır (2).

Hiperkalsemide Semptom ve Bulgular

Total kalsiyum düzeyi 12 mg/dl'nin altında olan kişiler genellikle semptomsuzdur. Kalsiyum bu seviyelerin üzerine çıktığında Tablo 1'de özetlenen semptom ve bulgular görülür (3-5).

Hiperkalsemi Sebepleri ve Ayırıcı Tanı

Primer hiperparatiroidizm (PHP) ve malign hastalıklara bağlı hiperkalsemi, tüm olguların %90'dan fazlasını teşkil etmektedir. Hastalarda kilo kaybı, anemi, sedim yüksekliği ve genel durum bozukluğu ve ağır hiperkalsemi semptom ve bulguları daha ön plandadır (6). Genel anlamda hastanede yatmayı gerektirecek klinik ağırlıkta hastalığı olanlarda en sık

Tablo 1: Hiperkalseminin semptom ve bulguları.

Nörolojik	Renal
Kas güçsüzlüğü	Aşırı susuzluk
Halsizlik	Çok idrara gitme, çok su içme
Baş ağrısı	Nefrolitiazis
Letarji	Nefrokalsinozis
Konfüzyon	Böbrek yetmezliği
Stupor	Kardiyovasküler
Koma	Aritmi
Gastrointestinal	Bradikardi
Kabızlık	Hipertansiyon
İştahsızlık	QT intervalinde kısalma
Bulantı	Kardiak arrest
Kusma	Venöz tromboz
Kanın ağrısı	İskelet sistemi
Pankreatit	Kemik ağrıları
Peptik ülser	Artralji

hiperkalsemi nedeni olarak kanser belirlenirken, poliklinik hastalarında ise en sık neden PHP'dir. Diğer hiperkalsemi nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Laboratuvar incelemesinde öncelikli amaç hiperkalseminin, parathormon (PTH) tarafından oluşturulup oluşturulmadığının belirlenmesidir. Bu nedenle hiperkalsemi saptanınca ilk aşamada serum intakt PTH düzeyi ölçülmelidir. Burada dikkat edilmesi gereken bir husus ta, özellikle karaciğer/böbrek fonksiyonları bozuk olan olgularda C-terminal PTH'nın yalancı yüksek çıkabileceğidir. Bu nedenle bu hastalarda intakt PTH ölçümü tercih edilmelidir. Serum kalsiyum düzeyi yüksek iken artmış ya da normal/normalin üst sınırında bir PTH saptanırsa, malignensi eşlik etsin etmesin burada ön plana geçer. PTH düzeyleri düşük ölçülürse Tablo 1'de görülen paratiroid hormon aracılığıyla oluşturulmayan antiteler düşünülmelidir. Klinik endikasyon varsa örneğin multiple miyelomu ekarte etmek amacıyla serum ve idrar protein elektroforezi, tiroid disfonksiyonu açısından serum TSH, adrenal fonksiyonların göstergesi olarak ta kortizol düzeyi gibi tablo 2'de gösterilen sebeplere yönelik spesifik testler istenmelidir (2,7).

Primer Hiperparatiroidizm

Serum kalsiyum ölçümünün yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla asemptomatik hiperparatiroidizm olgularının sıklığı da artmıştır. PHP'nin etyolojisine bakıldığı zaman %80-85'inden tek paratiroid adenomu, %10-15'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden paratiroid karsinomu altta yatan faktör olarak karşımıza çıkar. PHP tanısı serum kalsiyum yüksekliği ile beraber

Tablo 2: Hiperkalsemi nedenleri.

Malign hastalıklarla ilişkili hiperkalsemi	İlaçlar
Lokal osteolitik hiperkalsemi	Tiazid
Humoral hiperkalsemi	Lityum
Ektopik 1.25(OH) ₂ D üretimi	D vitamini
Diğer humoral faktörler	A vitamini
	Alüminyum intoksikasyonu
Parathormonla ilişkili hiperkalsemi	
Primer hiperparatiroidizm	
Tersiyer hiperparatiroidizm	
Familiyal hipokalsürik hiperkalsemi	Diğer
	Endokrinopatiler (hipertiroidi, adrenal yetmezlik)
Granümatöz hastalıklar	Feokromositoma
Sarkoidoz	Süt-alkali sendromu
Tüberküloz	Renal yetmezlik
Kandiyazis	İmmobilizasyon
Histoplazmozis	Parenteral nütrisyon
Wegener granülomatozis	

uygunsuz PTH yüksekliği ile konur (8,9). Ancak eşlik eden vitamin D eksikliği, hipomagnezemi ve hipoalbuminemi durumlarında hiperkalsemi maskelenebilir. Örneğin hastaya vitamin D replasmanı yapıldıktan sonra kalsiyum yüksekliği daha da belirginleşebilir.

Hastalar semptomatikse, özellikle osteitis fibrosa ve böbrek taşı gibi organ tutulumları olan olgularda tercihan paratiroid adenomu/hiperplazisi cerrahi olarak eksize edilmelidir. Ancak asemptomatik hastalarda cerrahi gereksinimini belirlemek amacıyla için bazı kriterler getirilmiştir:

Daha önceden 2002 kriterlerine göre serum kalsiyumunun referans aralığının üst sınırını 1 mg/dL aşması, belirgin hiperkalsiüri olması (>400 mg/gün), kemik yoğunluğu ölçümünde T skorunun -2.5'ten az olması, kreatinin klirensinde %30'dan daha fazla azalma ve hastanın 50 yaşından genç olması asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları iken (10), 2008'de yapılan bir revizyonla hiperkalsiüri devreden çıkarılmış ve kreatinin klirensinin 60 mL/dk'dan düşük olması cerrahi endikasyonlarına ilave edilmiştir (11). Adenom bulunup çıkarılırsa hastaların büyük bir kısmında normokalsemi sağlanabilmektedir. Bazen çift adenom vs. gibi durumlar atlanarak tek bir adenom eksize edildiği takdirde hiperkalsemi sebat edebilmektedir. Cerrahi tedavi endikasyonlarını sağlamayan, inoperabl olan veya cerrahisi başarısız/yetersiz kalan hastalarda medikal tedavi denenebilir. Bisfosfonat grubundan alendronat, etkisini kemik döngüsünü yavaşlatarak ve idrar kalsiyum atılımını azaltarak gösterir. Bu sayede serum kalsiyum,

PTH ve idrar kalsiyumunda değışiklik saptanmamakla birlikte lomber kemik mineral yoğunluğunun belirgin olarak artırılabilđi gösterilmiştir (12).

PHP'de intravenöz bisfosfonatların kullanımı (pamidronat, zoledronat) serum kalsiyum düzeyinin >15 mg/dL olduğu akut hiperkalsemi durumu ile sınırlıdır (12). Bir kalsimimetik ajan olan sinakalsetin (günde 2 kez 40-50 mg önerilmektedir) hastalarda kalsiyum düzeylerini düşürebildiği gösterilmiştir (13).

Familiyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FHH)

Bu durum da parathormon ile ilişkili hiperkalsemilere örnektir ve PHP ile karıştırılma riski çok yüksektir. FHH otozomal dominant geçiş gösteren ve genellikle hayatın ilk dekadında ortaya çıkarılan bir hastalıktır. CaSR geninde inaktivasyona yol açan mutasyon sonucu oluştuğu tespit edilmiştir (14). Hastaların çoğu asemptomatik olup, kalsiyum düzeyleri marjinal yüksektir. Kalsiyum düzeyleri yükselmesine rağmen PTH uygunsuz olarak normal veya hafif yükselmiştir. İdrar kalsiyum atılımı PHP ve malignite ilişkili hiperkalsemide yüksek veya normalin üst sınırına yakın olmasına rağmen FHH'de genellikle günde 100 mg'ın altındadır. Hastalarda paratiroid eksplorasyon indikasyonu yoktur. Organ komplikasyonları da tespit edilemez.

Malignensi ile İlişkili Hiperkalsemi

Kanserli hastaların %20-30'unda hiperkalsemi meydana gelebilir (15). Humoral hiperkalsemi epidermoid hücreli karsinomlardan (ör. özefagus, baş boyun gibi) PTHrP salınımı ile PTH etkilerinin (kalsemik etki) ortaya çıkışına bağlıdır (16-18). Osteolitik metastazlarda ise osteoklastlarca kemiğin rezorbe olmasına yol açan osteoklast aktive edici faktörler devrededir (16).

D vitamini ile İlişkili Hiperkalsemi

Bu durum aslında özellikle granüloamatöz dokulardan (tbc, sarkoidoz gibi) ekstrarenal olarak kalsitriol sentezi ile ilişkilidir, ancak malign hastalık olarak Hodgkin lenfomada da bazen görülebilir. Ektopik PTH sekresyonu bugün için pek kabul görmemektedir, bunların çoğunun aslında PTHrP salgıladığı anlaşılmıştır.

Tedavi: Kanser ve malign hastalık kapsamında ortaya çıkan hiperkalsemiler bazen hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara (ör. kardiyak arrest vb) yol açabileceğinden, hızla tanınıp tedavi edilmelidir. Hastalara öncelikle sıvı replasmanı %0.9 NaCl ile yapılmalıdır. Aksi halde hacim kontraksiyonu ile ciddi dehidratasyon ve böbrek yetmezliğine dek giden bir süreç ortaya çıkabilir (15,19). İnfüzyon hızı başlangıçta saatlik 250-500 cc.'ye kadar çıkabilir. Ancak volüm replasmanı serum kalsiyumunu normale getirmek için tek başına yeterli değildir. İdame sıvı tedavisinde

replasmanın yeterliğine referans olarak saatte yaklaşık 150-200 cc idrar çıkışının elde edilmesi alınabilir. Eşlik eden kardiyak ya da renal hastalığı olan yaşlılarda sıvı replasmanı dikkatli ve daha yavaş olarak yapılmalıdır. Yeterli sıvı verildiği garanti altına alındıktan sonra, idrarla kalsiyum atılımını hızlandırmak amacıyla loop diüretikleri (furosemid 2 saatte bir 20-40 mg i.v) kullanılabilir. Bisfosfonatlar (pamidronat, zoledronat vb.) maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde yararı gösterilmiş ilaçlardır (20,21). Pamidronat 90 mg, zoledronat 4 mg i.v uygulandıktan sonra olguların yaklaşık olarak %70'inde kalsiyum düzeyi kontrol altına alınabilir. Hastaların uygulama öncesi vitamin D yetmezliği içinde olmamalarına dikkat edilmelidir, aksi takdirde uygulama sonrası derin hipokalsemiler meydana gelebilmektedir. Bisfosfonatların kalsiyum düşürücü etkileri uygulamadan birkaç günden sonra meydana geldiğinden, ciddi hiperkalsemilerde ilk aşamada 1-2 gün 6-8 saatte bir 6-8 Ü/kg kalsitonin verilmelidir. Bu ilaç hızlı ve geçici bir etki spektrumuna sahiptir (22). Glukokortikoidler, malign hastalıklara eşlik eden hiperkalsemilerin tedavisinde yararlı olabilmektedir. Özellikle hematolojik ve lenfoproliferatif neoplazilerde (ör myelom, Hodgkin hastalığı vs.) ve bazı meme kanserlerine eşlik eden hiperkalsemilerin tedavisinde faydalı olabilmektedir.

Acil hiperkalsemilerde (hiperkalsemik kriz) ve özellikle eşlik eden böbrek yetmezliği durumlarında hemodiyaliz uygulanabilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken husus, diyalizat sıvısının kalsiyumdan fakir olma zorunluluğudur.

Diğer Nedenler

D Vitamini İntoksikasyonu

D vitamini intoksikasyonu günde 50.000 IU'den fazla D vitamini alımında ortaya çıkabilir. Bakılan serum 25-OH-D3 düzeyi bu durumda 150 ng/ml'nin üzerinde çıkar (23). Bu durum vitamin D'nin kesilmesiyle düzelebilmekle birlikte bazen intravenöz serum fizyolojik ve steroid verilmesini gerekli kılabilir. Özellikle kontrole gelme ve ilaca uyunc bakımından problemlı hastalarda bu durumdan kaçınmak için aktif D vitamini kullanımı (ör. Kalsitriol, al fakalsidiol vs.) daha fazla tercih edilmelidir (24).

İlaçlar

Tiazid diüretikler üriner kalsiyum atılımını azaltırlar, tekrarlayan kalsiyum taşlarının ya da hiperkalsiürinin tedavisinde kullanılırlar. Normal kişilerde hiperkalsemiye nadiren neden olurlar ancak altta yatan kemik rezorbsiyonu ya da hiperparatiroidizm varlığında hiperkalsemiye yol açarlar. Genellikle ilacın kesilmesiyle hiperkalsemi düzelir. Yüksek doz A vitamini ya da analoglarının kullanımı da kemik rezorbsiyonunu artırarak hiperkalsemiye

neden olabilmektedir. Lityum kullanımında orta düzeyde bir hiperkalsemi görülebilir. Lityum PTH sekresyonu için eşiği yükseltir, yani PTH sekresyonunu baskılamak için daha yüksek kalsiyum seviyelerine ihtiyaç duyulur (25).

Adrenal Yetmezlik

Akut adrenokortikal kriz seyrinde oluşabilen hiperkalsemide sıvı ve steroid ile düzelme sağlanabilmektedir.

Kaynaklar

1. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium. Lancet 1998;352:306-311.
2. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia; pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (Ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 176-189.
3. Akbaba G, Berker D. Hiperkalsemiye güncel yaklaşım. Endokrinolojide Diyalog 2010; 7(4):149-155.
4. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. J Clin Invest 1983;71:1624-1632.
5. Shane E. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (Ed). Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999, pp183-187.
6. Assadi F. Hypercalcemia: an evidence-based approach to clinical cases. Iran J Kidney Dis 2009;3:71-79.
7. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. J Bone Miner Res 1991;6:51-59.
8. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 2002;77:87-91.
9. Taniagra ED. Hyperparathyroidism. Am Fam Physician 2004;69:333-339.
10. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5353-5361.
11. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism, Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:335-339.
12. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3319-3325.
13. Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. Am J Ther 2010;Mar 11. E-pub ahead of print.
14. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007;3:122-133.
15. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 2005;352:373-379.
16. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypercalcemia associated with malignancy. In: Favus MJ (Ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2006, pp 195-199.
17. Srirajaskanthan R, McStay M, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumours: case series and literature review. Neuroendocrinology 2008;89:48-55.
18. Hoekman K, Tjandra YI, Papapoulos SE. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the maintenance of hypercalcemia in a patient with an ovarian carcinoma producing parathyroidhormone-related protein. Cancer 1991;68:642-647.

19. Shane E, Irani D. Hypercalcaemia: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Differential Diagnosis and Management. In: Favus MJ (Ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2006, pp 176-180.
20. Hamdy NA, Papapoulos SE. Management of malignancy-associated hypercalcaemia. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2002;1:65-76.
21. Papapoulos SE. Bisphosphonates: how do they work? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:831-847.
22. Seccareccia D. Cancer-related hypercalcemia. *Can Fam Physician* 2010;56:244-246.
23. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
24. Lips P, van Schoor NM, Bravenboer N. Vitamin D-related Disorders. In: Rosen CJ (Ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society for Bone and Mineral Research, USA, 2008, pp 329-335.
25. Mallette LE, Eichhorn E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986;146:770-776.

HİPOKALSEMİ

Dr. Ahmet Kaya

Tanım

Hipokalsemi serum kalsiyum düzeylerinin normalin altında olmasıdır. Total kalsiyum düzeyleri <9 mg/dL (2.1 mmol/L) veya iyonize kalsiyum <4.5 mg/dL (<1.1 mmol/L) ise hipokalsemiden bahsedilir.

PTH ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ serum kalsiyum düzeylerini ayarlar. Bu hormonlarda yetersizlik ya da hedef organ direnci varsa hipokalsemi karşımıza çıkar (Tablo 1).

Hipokalsemi yapan nedenler:

- PTH ile ilişkili
- Vitamin D ilgili
- Diğer

olarak sınıflandırılabilir Bu nedenler Tablo 1’de gösterilmiştir

Tablo 1: Hipokalsemi nedenleri

Paratiroid ilişkili bozukluklar

Paratiroid gland ya da PTH yokluğu	İnfiltratif hastalıklar
Kongenital	Hemokromatozis
DiGeorge sendromu	Solunumsal alkaloz
X’le geçen ya da otosomal hipoparatiroidizm	Kalsiyum sensor aktive edici reseptör mutasyonu
Poliglandüler otoimmün sendrom tip 1	Hedef organ direnci
PTH gen mutasyonu	Hipomagnezemi
Postcerrahi hipoparatiroidizm	Pseudohipoparatiroidizm
	Tip 1
	Tip 2

Tablo 1 Devamı: Hipokalsemi nedenleri

Vitamin D- ilişkili bozukluklar

Vitamin D yetersizliği	Azalmış 25-hidroksilasyonu
Diyette yetersizlik	Karaciğer hastalıkları
Malabsorbsiyon	İzoniazid
Hızlanmış kayıp	Azalmış 1-hidroksilasyon
Enterohepatik resirkülasyonda zayıflama	Böbrek yetmezliği
Antikonvulzan tedavi	Vitamin D- bağımlı raşitizm Tip 1
Hedef organ direnci	Onkojenik osteomalazi
Vitamin D dirençli raşitizm Tip II	
Fenitoin	

Diğer Nedenler

İskelete aşırı birikim	Neonatal hipokalsemi
Osteoblastik malignite	Prematurite
Aç kemik sendromu	Asfiksi
Şelasyon	Diyabetik anne
Fosfat infüzyonu	Hiperparatiroid anne
Sitratlı kan ürünleri infüzyonu	
EDTA içeren kontrast reagen infüzyonu	
Fluoride	
PTH cevabının zayıflaması	
Kritik hastalıklar	
Pankreatit	
Toksik şok sendromu	
HIV enfeksiyonu	
İlaç tedavileri	
Vitamin D eksikliği	
Hipomagnezemi	
Yoğun Bakım Hastalar	

Hipoparatiroidizm

Genellikle kroniktir. Kemik rezorbsiyonu ve idrar kalsiyum reabsorbsiyonu azalmasına bağlı olarak serum kalsiyum düşüktür. Serum fosfatı idrar klirensi azaldığı için artmıştır. PTH yetersizliğinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ renal yapımı azalır. Barsaktan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ilişkili kalsiyum emilimi anlamlı azalır, hipokalsemiyi derinleştirir. Hipoparatiroidizmde PTH düşüktür. Eğer PTH yüksek ise direnç vardır; pseudohipoparatiroidizm olarak isimlendirilir.

Cerrahi Hipoparatiroidizm: Paratiroid, tiroid cerrahisi, ya da radikal boyun diseksiyonu sonu olur. Hipoparatiroidizm geçici ya da kalıcı olabilir.

Paratiroid cerrahisinden sonra geçici hipokalsemi: Hiperparatiroid adenomu için yapılan cerrahi sonrası sıklıkla. Kalan paratiroid glandları baskılanmıştır. Uzun süreli baskılanma olsa bile baskılanmış glandlar 1 hafta içerisinde düzelir. Bazen hipoparatiroidizm çok geç gelişir. Bazı hastalarda azalmış paratiroid rezervi olur. Hipokalsemi gebelik, laktasyon ve hastalıklarla ilişkili olarak karşımıza çıkabilir. Önceden anlamlı hiperparatiroidizmde kemik hastalığı varsa aç kemik sendromu gelişir.

Paratiroid cerrahisinden sonra kalıcı hipoparatiroidizm: Deneyimsiz ellerde ve tekrarlayan cerrahi girişimlerde artar. Hastaların %1'inde gelişir.

Tiroid cerrahisi sonu hipokalsemi: Cerrahin tecrübesine, tiroid lezyonuna ve yapılan işleme bağlı olarak kalıcı hipoparatiroidizm sıklığı değişir. Genellikle cerrahiden 24-48 saat içerisinde plazma kalsiyum değerleri düşer. Hipertiroidide plazma iyonize kalsiyum düzeyleri artmış, PTH baskıdadır. Tiroid hormon düzeyleri azaldıktan sonra aç kemiğin remineralizasyonu için kalsiyum kemiğe kaçar, hipokalsemi gelişir.

İdiyopatik Hipoparatiroidizm: İdiyopatik ya da ailevi hipoparatiroidizm genellikle hayatın ilk 10 yılında ortaya çıkar. PTH salınım yetersizliğini gösteren heterojen, nadir bir grup hastalığı içerir.

İzole hipoparatiroidizm: Genellikle sporadik, bazen familial olabilir. En sık 2-10 yaş arasında karşımıza çıkar. Kadın erkek oranı 2/1'dir. PTH antikorları pozitifdir. Paratiroid glandda yağ infiltrasyonu, fibrozis saptanmıştır. Bazen antikorlar gland destrüksiyonu yerine PTH salınımını baskılar.

Familiyal izole hipoparatiroidizm: PTH eksikliği otozomal resesif, dominant ya da X'e bağlı geçer. 1-30 yaş arasında başlayabilir. Paratiroid antikorları yoktur.

Ailesel hipoparatiroidizmin bir kısmı tip 1 poliglandüler sendrom ya da nefropati, lenfödem, sinirsel sağırlık, Fallot tetralojisi gibi gelişim anormallikleri ile birlikte olabilir. Hipokalsemi erken dönemlerde başlar ve otopside paratiroid dokusu yoktur.

Tip 1 poliglandüler sendrom: Bu sendromun klasik triadı hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik ve mukokutane kandidiazisdir (HAM). Otommün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi (APECED) olarak da isimlendirilir. AIRE (otoimmün regülatör gen) mutasyonu saptanmıştır. Bir çok hastada paratiroid, tiroid ve adrenal glanda karşı antikor gösterilmiştir.

Otozomal dominant hipokalsemi: Genetik hipoparatiroidizmde en sık nedeni kalsiyum duyarlı reseptör (CaR) gen mutasyonudur. CaR mutasyonu otozomal dominant hipokalsemi (ADH) nedenidir. Sporadik de olabilir. Düşük serum PTH ve görece hiperkalsiüri vardır. Bu durumda vitamin D kullanımı renal kalsiyum atılımını artırır. Renal kalsifikasyon ve böbrek yetersizliği gelişir. Bu nedenle asemptomatik hastalar tedavisiz kalmalıdır. Semptomatik hastalar kalsiyum, D vitamini ve tiazide diüretikleri ile tedavi edilmelidir.

Familiyal (benign) hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH): Paratiroid glandın ekstraselüler kalsiyuma azalmış duyarlılığına bağlı aşırı PTH salınımı olan otozomal dominant bir hastalıktır.

Paratiroid glandın gelişimsel bozuklukları: Nadirdir. PTH sekrete eden hücre gelişimini eksprese eden glial cell missing (GCMB) transkripsiyon faktör mutasyonu vardır. Paratiroid glandın agenezi ya da disgenezi sonu hipoparatiroidizm gelişebilir. DiGeorge sendromu buna örnektir;

hipertelorizm, antimongoloid gözler, düşük ve çentikli kulak, balık ağzı dudak, mikrognoti, aort ark anomalisi, trunkus arteriosis ve fallot tetralojisi olabilir. Paratiroid ve timus yoktur. Viral ve fungal infeksiyonlara eğilim artar. CATCH 22 (kardiyak defekt, anormal yüz, timik hipoplazi, yarık damak (cleft palate), hipokalsemi, ve 21q11 delasyonu) olarak da isimlendirilir. Velokardiofasial (Schprintzen) sendrom DiGeorge sendromu ile örtüşür. Her ikisinde de kromozom 22 uzun kolda mikrodelenasyon vardır (22q11.21-q11.23).

Otozomal dominant hipoparatiroidizm, sensorinöral sağırılık, renal displazi (HDR) gibi gelişimsel sendromlara daha az rastlanır Lenfödem, mitral kapak prolapsusu, brakidaktili, nefropati, ciddi büyüme geriliği, dismorfik görüntü, mikrosefali, gaga burun, mikrognoti vardır. Kenney-Caffey sendromunda paratiroid aplazisi, uzun kemiklerin meduller stenoz, gelişme geriliği, bazal ganglion kalsifikasyonu, oftalmik defekt vardır. Barakat sendromunda ise hipoparatiroidizm, sinirsel sağırılık ve renal displazi saptanır.

Hipoparatiroidizm nöromiyopati ile ilişkili birçok mitokondrial gen mutasyonu ile birlikte olabilir. Kearns-Sayre sendromu miyopati ile birlikte uzun zincirli hidroksiasil-koenzim A dehidrogenaz eksikliği ile karakterli bir yağ asid oksidasyon bozukluğudur.

Yenidoğan geçici hipoparatiroidizm: Doğumdan kısa süre sonra fizyolojik olarak serum kalsiyum konsantrasyonlarında düşme olur ve yaşamın ilk 3 haftasında çoğu kez serum kalsiyum <8 mg/dL'dir.

Erken neonatal hipokalsemi: Erken hipokalsemi ilk beslenmeden önceki 24-72 saat içerisinde ortaya çıkar. İmmatür glandın PTH salınımında defekt vardır. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, hipoglisemi, maternal diabet, güç doğum, respiratuvar distres sendrom sıklıkla birliktedir. Asemptomatik olabileceği gibi irritabilite, kas seğirmesi ya da konvulzif nöbet de saptanabilir. Konjenital hipoparatiroidizm ve tetani hiperparatiroidizmli ya da hiperkalsemili annenin yeni doğan çocuğunda da olabilir. Bu infantlarda maternal hiperkalsemi nedeniyle PTH baskılanması olur. Neonatal hipoparatiroidizm DiGeorge sendromunun bir komponenti olabilir.

Geç neonatal hipokalsemi: Doğumdan 4-6 gün ya da daha sonra karşımıza çıkar. Renal adenilat sıklaz sistemin ya da renal fosfor kullanımının görece immatür olması ile açıklanır. İnek sütü temelli gıdalar gibi fosfordan zengin diyet hipokalsemiyi presipite eder. Bu infantlarda PTH'ya renal cevap yetersizdir. Yeni doğan döneminde sıklıkla nöbet nedenidir. Mineral homeostazisi 1-2 hafta içerisinde normalleşir ve 3:1 ile 4:1 oranında kalsiyum/fosfor içeren sütle hazırlanan beslenme ile kalsiyum normale döner.

Paratiroid Gland Disfonksiyonunun Diğer Formları

Radyasyon ve ilaçlar: Aşırı alkol alımı geçici hipoparatiroidizm nedenidir. Tirotoksikozda ¹³¹I verilmesi nadiren kalıcı hipoparatiroidizm nedenidir. Asparaginase gibi kemoteropetik ya da sitotoksik ajanlar arasında paratiroid

fonksiyonunu etkileyebilir. Ethiofonas doza bağımlı PTH salınımının baskılanmasına neden olur.

Paratiroidin infiltratif hastalıkları: Sık kan transfüzyonları, aşırı demir kullanımı ve Wilson hastalığında bakır paratiroid glandlarda depolanır bazen klinik hipoparatiroidizme neden olur. Metastatik neoplazi, milier tüberküloz, amiloidoz, sifiliz paratiroid glandı tutabilir.

Magnezyum yetersizliği: Magnezyum eksikliğinde PTH fonksiyonları ve PTH salınımı geri dönüşümlü değişikliğe uğrar. İlimlı düşme PTH salınımını artırır. Ciddi magnezyum eksikliğinde (<0.8 mEq/L) ise PTH salınımı düşer. Yanıkla birlikte olmayan hipomagnezemide magnezyum replasmanı ile düzelir.

Hipermagnezemi: Hipokalsemi nedenidir. Daha çok gebelik toksemisi ya da prematür doğumlarda tedavi amaçlı yüksek doz magnezyum verilmesi ile olur. Tetani daha az karşımıza çıkar.

Paratiroid Hormon Direnci

Pseudohipoparatiroidizm tip 1: Plazma PTH artmıştır ama PTH biyolojik etkisine periferik yanıtsızlık vardır.

Pseudohipoparatiroidizm Tip 1A: Albright tarafından tanımlandı Yuvarlak yüz, kısa boy, obezite, brakidaktili, (kısa metakarpal ve metatarsal kemikler), heterotopik subkutan ossifikasyon ve kemik eksositozu, mental retardasyon olabilir. Albright hereditör osteodistrofisi (AHO) olarak bilinir. PTH reseptör direnci söz konusudur. Bazı hastalarda hipotiroidizm ve hipogonadizm, mental retardasyon, koku almada defekt gibi çoklu yetersizlik vardır. G protein α alt ünitesi (G_s =stimülatör guaninine nükleotid binding protein alfa-subünit) %50 azalmıştır. Bu azalma eritrosit, trombosit, fibroblast, transforme lenfositler, ve 1 olguda renal kortekste olduğu gibi bütün dokulardadır. Bozukluk G_s proteini kodlayan GNAS1 geninin allelinde de olabilir. G_s aktivite eksikliği hormon ve nörotransmitterlerin adenilat siklaz aktivite yeteneğini azaltır ve yaygın hormon direnci ortaya çıkar.

Daha sonraları tipik görüntüsü AHO'ya benzeyen PTH'nın hedef organ direnci bulgularının biokimyasal yokluğu ile karakterli normokalsemik form tanımladı; OHA vardır. Pseudopseudohipoparatiroidizm olarak isimlendirildi (PPHP). PPHP genetik olarak PHP ile ilişkilidir. $G_s \alpha$ yetersizliği vardır.

Bu hastalıkların otozomal dominant, X'e bağlı dominant ya da değişken ekspresyon gösteren otozomal dominant mutasyonlarla kalıtıldığı gösterilmiştir. PHP tip 1A ve PPHP'de kromozom 20q13'de bulunan GNAS1 geninde çok sayıda bozukluk saptanmıştır. Otozomal dominant geçiş durumlarında hastalık anneden geçti ise çocukta PHP tip 1A, babadan geçtiyse PPHP gelişmektedir. Kemik gelişimi için maternal ve paternal alel gerekmektedir. Bu nedenle PHP tip 1A ve PPHP'de de AHO görülür. Ama normalde böbrekte sadece maternal alel aktif olduğundan PTH'a direnç; hipokalsemi ve hiperfosfatemi tip 1A'da görülmektedir.

Pseudohipoparatiroidizm tip 1B: G_{α} aktivitesi normaldir. AHO bulguları yoktur. Kemik demineralizasyonu sıklıkla tip 1A ve 1B'de olur. Klinik anlamlı hiperparatiroidizmik kemik hastalığı olmasına karşın radyolojik ve histolojik olarak ciddi osteitis fibrosa kistika nadirdir.

Pseudohipoparatiroidizm tip 1C: G_s ya da G_i 'de defekt nedeniyle çoklu hormon direnci vardır. Lezyonun natürü çok iyi anlaşılamadı ama reseptör-adenilat siklaz sistemile ilişkili olduğu sanılmaktadır.

Pseudohipoparatiroidizm tip 2: Eksojen PTH'ya renal fosfatürik cevap azalmış, idrar cAMP artmıştır. AHO yoktur. Kesin olmamakla birlikte cAMP- bağımlı protein kinaz A'nın defektif olduğu öngörülmektedir.

Vitamin D Metabolizma Bozuklukları

Vitamin D metabolizma bozuklukları intestinal kalsiyum emilimini azaltır. Ayrıca PTH bağı kalsiyumun kemikten kana mobilizasyonu zayıflar.

Akkiz vitamin D yetersizliği: Yetersiz güneş ışığı, diyet eksikliği, malabsorbsiyon D vitamini yetersizliği nedenidir. 25(OH)D plazma düzeyleri yetersizliği belirler. Ciddi hepatobilyer hastalıklarda da spesifik 25 (OH) D yetersizliği olur. Akkiz 1,25 (OH)₂D yetersizliğinin başlıca nedeni kronik böbrek yetersizliğidir. Kortikosteroid, fenobarbital, ve fenitoin gibi pek çok ilaç vitamin D metabolizmasını etkiler ve arasıra klinik hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm nedenidir.

Yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu ve vitamin D metabolitlerinin enterohepatik dolaşım bozuklukları özellikle 25(OH)D vitamin D yetersizliğine neden olur. 25 (OH)D düşük olmasına karşın 1,25 (OH)₂D düşük, normal ya da yükselmiş olabilir. Bu nedenle normal ya da yükselmiş 1,25 (OH)₂D vitamin D eksikliğini dışlamaz.

Hipoparatiroidizm ve PHP değişik formlarında 1,25(OH)D₃ azalır. Kronik böbrek yetersizliğinde renal fonksiyonla dolaşan kalsitriol arasında ters ilişki vardır.

Vitamin D metabolizması herediter bozukluğu: Vitamin D fonksiyonlarının herediter bozukluğunun biyokimyasal belirtisi hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizmdir.

D vitaminine bağlı raşitizm Tip 1: Nadir, otozomal resesif, yalancı D vitamini eksikliği olarak da bilinen bir durumdur. İki yaşında başlar. 12q14'de mutasyon vardır. Daha sonra renal 25 (OH)-vitamin-D-1 α hidroksilaz aktiviteyi kodlayan birçok gen mutasyonu bildirilmiştir. Bu tip raşitizmde 1,25 (OH)₂D. düşük ve 25 (OH)D₃ normaldir. Tedavide 0.5-3 μ g/gün kalsitriol vitamin D yetersizliğine bağlı kliniği geri çevirir.

D vitaminine dirençli raşitizm Tip II: Kalsitriole hedef organ direnci nedeniyle raşitizm ya da osteomalazi gelişir. Etkilenen kişilerde plazma 1,25 (OH)₂D normale göre 5-20 kat yüksektir. Sporadik ve familial (otozomal resesif) formları tanımlanmıştır. Klinik erken dönemde karşımıza çıkar. Hafif olgularda adult dönemde karşımıza çıkar. Olguların 2/3'ünde değişik

derecelerde alopesi, ektodermal anomaliler olabilir. VDR geninde mutasyon söz konusudur. Yüksek doz kalsitriol uygulanmalıdır.

Vitamin D-dirençli raşitizm ve osteomalazi (VDDR): Sporadik ve familial formları vardır. En sık tanımlanan formu X'e bağlı hipofosfatemik VDRR ya da primer hipofosfatemide genelde çocukluk çağında tanı alır. Büyüme geriliği ve iskelet deformitesi vardır. VDRR'de hipofosfatemi, normokalsemi, normal PTH düzeyleri, hiperfosfatüri, serum fosfor azalması. Dolaşan 25 (OH)D normal, 1,25 (OH)₂D normal ya da hafif azalmıştır. Kalsitriol 0.5-2 µg/gün PTH düzeylerini kontrol eder. 4000 mg/gün elemental fosfor bölünmüş dozlarda hipofosfatemiyi düzeltir.

Hiperkalsiürik hipofosfatemik raşitizm: Sporadik ve familial olgular tanımlanmıştır. Hereditör hipofosfatemik raşitizmde hipofosfatemi, renal fosfat kaybı tanımlanmıştır, kalsitriol yükselmesi ile kalsiyumun barsaktan emilimi artar. Hiperkalsiüri, normokalsemi ve PTH azalması olur.

Tümöre bağlı osteomalazi: Osteojenik osteomalazi olarak isimlendirilir. Paraneoplastik sendromdur. Prostat kansinom, meme kanseri, küçük hücre ve yulaf hücre kansinom, multipli myelom, kronik lenfositik lösemi gibi malignitelerde olur. Kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü, tekrarlayan patolojik kırıklar, yalancı kırıklar olur. İdrar fosfat kaybı ve hipofosfatemi vardır. Serum kalsiyum normalden ciddi hipokalsemiye kadar değişir. AF yüksektir. Serum 25(OH)D normal, 1,25 (OH)₂D hipofosfatemi derecesine göre uygunsuz azalmış ya da düşüktür. Tümörün total çıkarılması kür sağlar. Cerrahi ile kür sağlanamayan kişilerde fosfor suplemantasyonu yapılmalıdır. Fizyolojik dozlara yakın 1,25 (OH)₂D 1-3 µg/gün kemik ağrılarını klinik olarak iyileştirir.

Hipokalseminin Diğer Nedenleri

Hiperfosfatemi: Akut ve kronik hiperfosfatemi hipokalsemi yapabilir. Plazma fosfat düzeyleri yükselince kalsiyumla kompleks yaparak iskeletsel dışı kalsifikasyona neden olur. Kronik olursa renal 1α- hidroksilaz aktivitesi baskılanır

Rabdomiyoliz: Hipokalsemi rabdomiyoliz ve yanıklarda da olur. Nedeni net olarak anlaşılamamıştır. Ama hücre lizisine bağlı hiperfosfatemi ve PTH-vitamin D homeostatik sistemin yetersizliğine bağımlı kalsiyumun yumuşak dokularda birikimi ile açıklanabilir.

Kanser: Hipokalsemi sıklıkla kanserli hastalarda olur. Hipoproteinemi etkisiyle iyonize kalsiyumdan çok total kalsiyum azalmıştır. Meme, prostat gibi osteoblastik metastaz yapan tümörlerde iyonize kalsiyum azalır. Bu hastalarda osteoblastik lezyona kalsiyum girişi olur. Akut hastalıklarda hipokalseminin nedeni bilinmez ama kötü prognoz belirtisidir.

Hiperventilasyon: Alkaloz kalsiyumun proteinlere bağlanmasını artırır. Tetani olabilir.

İlaçlar: Fenitoin $1,25 (OH)_2D$ biyolojik etkisine hedef organ direnci yapar. Vitamin D metabolitlerinin hepatik katabolizması hızlanır. İntestinal kalsiyum emilimini hızlandırır. PTH ve $1,25 (OH)_2D$ ilişkili kemik rezorpsiyonu in vitro hızlanır. 5 FU ve düşük doz leukovorin %65 hastada hipokalsemi nedenidir. Plazma $1,25 (OH)_2D$ plazmada akut azalır. Protamin, heparin ve glukagon gibi ilaçlar geçici hipokalsemi yapabilir.

İskelette aşırı depolanma: Kondrokarsinom gibi osteoblastik metastazlarda ya da aç kemik sendromunda gelişir. Bu sendrom primer hiperparatiroidizm için yapılan paratiroidektomiye takiben hipokalsemi, hipokalsiüri, ve hipofosfatemi olur.

Şelasyon: Foskarnet bir pirofosfat anaoloğu olup antiviral ajandır. Belki iyonize kalsiyumla kompleks yaparak iyonize kalsiyumu azaltır.

Sitratlı kan: Sitrat kalsiyumla kompleks yaparak, masif infuzyonda hipokalsemi yapar. Yüksek doz radyografik kontrast etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) hipokalsemi yapar.

HİV enfeksiyonu: AIDS'li hastalarda etilen diamin tetra asetik asit vitamin D eksikliği ve hipomagnezemi olur. Ayrıca antiretroviral ve antibiyotik ya da antifungal tedavi de hipokalsemi nedenidir.

Kritik Hastalıklar: Kritik hastalıklarda vitamin D yetersizliği, kalsiyum şelasyonu, paratiroid gland süpresyonu ya da hipomagnezemi ile hipokalsemi olur. Sitokin düzeyleri ile hipokalsemi arasında korelasyon vardır.

Ciddi akut pankreatit hipokalsemi nedeni olup negatif prognostik belirleyicidir. Kalsiyum ve yağ asitleri ile sabunlaşır. Pankreatitten hemen sonra hipokalsemi gelişir; PTH artar.

Toksik şok sendromunda da hipokalsemi, hiperkalsitoninemi ve hipofosfatemi bildirilmiştir.

Hipokalsemi Bulgu ve Belirtileri

Hipokalsemi bulgu ve belirtilerinin çoğu nöromusküler irritabilite ya da yumuşak dokularda kalsiyum birikimindedir. En sık belirtiler nöromusküler, oküler ve ektodermal sistemdedir. Kronik hipokalsemi özellikle hipofosfatemi ile birlikte ise vitamin D eksikliği gibi çocuklarda büyüme plak anormallliği (raşitizm), ve yeni kemikte mineralizasyon defekti (osteomalazi) ile birlikte. Ciddi semptomatik hipokalsemi acil bir durumdur. Tedavisiz bırakılırsa laringospazm ve kardiyak nedenlerden ölürlür.

Nöromusküler Belirtiler: Yorgunluk, anksiyete, hafızada zayıflama, depresyon sıktır. İritabilite, perioral parestezi, el ve ayaklarda karıncalanma, spontan ya da latent tetani başlıca bulgu ve belirtilerdir. Şiddetli hipokalseminin en belirgin belirtisi tetanidir. Hipomagnezemi ve metabolik alkalozda da olur. En sık neden respiratuvar alkalozdur. Tetaninin tipik bulgusu karpapedal spazmdır. Laringospazm ve fokal ya da bazen yaşamı tehdit eden generalize nöbetler hipokalseminin ciddi bulgusudur. Latent tetaninin klinik bulguları Chvostek ve Trousseau belirtisidir. Chvostek

belirtisi 5. kraniyal sinir iritabilite artışını gösterir. Chvostec belirtisi normal erişkinlerin %10-30'unda karşımıza çıkar. Trousseau belirtisi, ön kolda sistolik basıncın tansiyon aleti ile 3-5 dakika üzerine çıkararıp sinir iskemisi yaratılarak karpopedal spazmin oluşmasıdır. Trousseau belirtisi Chvostec belirtisinden daha spesifikdir. Ancak normal kişilerin %1-4'ünde de olabilir. Serum kalsiyum 7-9 mg/dL'de latent tetani ortaya çıkar. Hipokalsemide fokal ve generalize 1,25 (OH)₂D 1,25 (OH)₂D nöbetlere eğilim artmıştır. Çocuklarda kronik hipokalsemide mental retardasyon %20'dir.

Frontal lop ve bazal ganglion kalsifikasyonu hipoparatiroidizmin tüm formlarında olur. Rutin incelemeler intraserebral kalsifikasyonu gösteremez ise BT yararlıdır. Nadiren bazal kalsifikasyon Parkinson ya da koreoatetoid hareketlerle birliktedir. Fenotiazinlere distonik reaksiyon prevalansı hipoparatiroid hastalarda hayli yüksektir. MSS diğer bulguları pseudotümör serebri, papil ödemi, konfüzyon, organik beyin sendromudur.

Kardiyak etkiler: QT süresi uzar, repolarizasyon gecikir. Kalp hastalığı olanlarda dirençli kongestif kalp yetmezliği gelişir. EKG'de QRS ve ST değişiklikleri olur. Kronik hipokalsemi ile seyirli hipoparatiroidizmde digitale dirençli refrakter kongestif kalp yetmezliği olur. Pressör ajanlara ve volüm replasmanına yanıtsız hipotansiyon olabilir

Göz Bulguları: Kronik hipokalsemide hipokalsemi süre ve şiddetine paralel olarak subkapsüler katarakt yaygındır. Lenste iyon depozitesi katarakt nedenidir. Tedavi ile katarakt progresyonu geri döner.

Ektodermal Belirtiler: Cilt genellikle kuru, pullu ve tırnaklar kırılmalıdır, transfer çizgilenme vardır. Alopesi, olabilir. Dental ve mine hipoplazisi ve çocukluktan bu yana adult dişlerin yokluğu hipokalsemi bulgusudur.

Laboratuvar Bulguları: (Tablo 2)

Hipoparatiroidizmin belirtisi hipokalsemidir. Serum fosfatı yükselmiştir. iPTH primer hipoparatiroidizmde ölçülemeyecek kadar düşüktür. Pseudohipoparatiroidizmde artmıştır. Serum magnezyum mutlak ölçülmelidir. Çok yüksek >3.5 mg/dL ya da çok düşük <1 mg/dL olması PTH baskılanması ile birliktedir. Renal fonksiyonlar tüm hipoparatiroidizmik hastada incelenmelidir. Çünkü azotemide sıklıkla hipokalsemik hiperfosfatemi vardır. Kronik böbrek yetersizliğinde iPTH düzeyleri genellikle yüksektir.

Hipokalsemik hastalarda PTH uygunsuz yüksek ise pseudohipoparatiroidizm, vitamin D metabolizma bozuklukları, ya da etkide bozukluklar ya da diğer nedenler düşünülmelidir.

Düşük serum 25(OH)D düzeyleri beslenme yetersizliği, malabsorbsiyon, ya da karaciğer hastalıklarını düşündürür. Böbrek yetersizliği olan hastalarda 1 α -hidroksilaz enzim eksikliği de varsa vitamin D yetersizdir. Hipoparatiroidizm ve pseudohipoparatiroidizmli hastalarda 1,25 (OH)₂D düşüktür. Hipokalsemili hastalarda yüksek düzeyde 1,25(OH)₂D düzeyleri kalsitriolün etkisine direnci gösterir (Tablo 2).

Tablo 2: Hipokalsemik bozukluklarda biokimyasal özellikler

Hastalık	Serum P04	PTH	25(OH)D	1.25(OH) ₂ D	PTH İnfüzyon		Multipli Endokrin Defekt
					İdrar cAMP	İdrar P04	
Hipoparatiroidizm	↑	↓	N	↓	N	N	Arasıra
PHP	↑						
Tip 1a	↑	↑	N	↓	↓	↓	Karakteristik
Tip 1b	↑	↑	N	↓	↓	↓	Yok
Tip 1c	↑	↑	N	↓			Var
Tip2	↑	↑	N	↓	↓	↓	Yok
Vit D Yetersizliği	↓	↑	↓	↓			
Tip I VD dirençli raşitizm (1 α hidroksilaz eksikliği)	↓	↑	N	↓	↓	N	
T II VD bağımlı raşitizm (VD reseptör mutasyonu)	↓	↑	N	↑			

Ektopik ossifikasyon olabilir. Özellikle genç PHP hastalarda kısa metatars ve metakarp radyolojik olarak incelenmelidir. PHP'de PTH'ya intakt iskelet cevabı nedeniyle osteitis fibroza sistika gelişebilir. İlerlemiş vitamin D eksikliğinde osteomalasinin radyolojik bulguları olabilir.

Hipokalseminin Ayırıcı Tanısı

Hipokalsemi diğer nedenler araştırılırken bulundu ise serum proteinleri bakılmalı ve iyonize kalsiyum değerlendirilmelidir. Hipoalbuminemide total serum kalsiyum düşük, iyonize kalsiyum düzeyleri normaldir. İyonize kalsiyum doğrudan hesaplanabilir ya da hipoalbuminemisinin etkisi aşağıdaki şekilde kabaca düzeltilebilir. Düzeltilmiş serum kalsiyum= ölçülen serum kalsiyum+ (0.8)(4-ölçülen serum albumin)

Akut kalsiyum değişikliklerinde hiperventilasyon sendromu (respiratuvar alkaloz), massif kan transfüzyonu (sitrata), rabdomiyolize neden olan travma, kemoterapi sonu tümör lizis sendromu, iv infüzyon ya da lavmanla fosfat verilmesi akla gelmelidir. Reversibl hipoparatiroidizm hipomagnezemi ile sıklıkla birliktedir. Steatore, karaciğer hastalıkları, ya da böbrek yetersizliği vitamin D metabolit eksikliğini gösterir. Pratikte hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH yükselmesi ve AHO ile birlikte ya da tek başına D vitamini metabolitlerinin normal olması PTH'ya direnci gösterir. PTH direncinin varlığını göstermek için PTH uygulanabilir (Ellsworth-Howard testi); idrar örnekleri toplanarak cAMP ve kreatinin bakılır. Normalde PTH uygulamasından sonra 300 nmol/L glomerüler filtrat değerinden daha yüksek bir cAMP artışının görülmesi gerekir.

Hipokalseminin Tedavisi

Amaç hiperkalsemi, hiperfosfatemi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis ya da ektopik kalsifikasyona neden olmadan klinik, biyokimyasal ve radyolojik anormallikleri ortadan kaldırmaktır. Oral kalsiyum tuzları ve vitamin D analogları hipokalsemik hastaların tedavisinde temeldir.

Serum kalsiyum ilk tedavi ayında ciddi hipokalsemide günlük; orta şiddetli hipokalsemide haftalık kontrol edilmelidir, Tedavi başlangıcından sonra serum PTH ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı 2-4 hafta içerisinde incelenmelidir. Düşük idrar kalsiyum tedaviye kötü uyumu, kalsiyumun yetersiz absorpsiyonunu ve artmış kemik uptake'i gösterir. İdrar kalsiyum ölçümü nefrolitiazisten sakınmak için de yararlıdır. Tedaviden sonra 1-3 ay arasında bu parametreler kontrol edilmelidir.

Akut Hipokalsemi: Tetani, laringospazm ya da konvulziyon varsa acil tedavi edilmelidir. Kalsiyum glukonat ya da kalsiyum klorür şeklinde irritan olduğu için dilue ederek verilmelidir. İnfüzyon hızı dakikada 10 ml'yi aşmamalıdır. Hızlı verilirse kardiyak arrest gelişir. %10'luk kalsiyum glukonatın 10 ml'si yaklaşık 93 mg, kalsiyum klorürün ise 272 mg elemental kalsiyum sağlar. İnfüzyona belirtiler kayboluncaya kadar, ya da serum kalsiyum düzeyi 7 mg/dL üzerine çıkıncaya kadar yavaş olarak devam edilir. Ciddi hipokalsemide 10 dakika içerisinde 200 ml elemental kalsiyum verilebilir. Oral tedavi etkili oluncaya kadar 400-1000 mg/24 saat dozunda olacak şekilde kalsiyum infüzyonu yapılabilir. Elemental kalsiyum (10-15 mg/kg) 6-8 saat üzerinde infüze edilmeli, serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Digital alanlarda dikkatli verilir. Akut hipokalsemde aynı zamanda oral kalsiyum ve kısa etkili D vitamini başlanmalıdır.

Kronik Hipokalsemi Tedavisi: Hedef kalsiyum düzeylerini 8.5-9.5 mg/dL civarında tutmak, idrar kalsiyum atılımının 400 mg/günün altında olmasını sağlamaktır. Daha düşük düzeylerde hiperfosfatermiye bağlı katarakt eğilimi ortaya çıkar. Kronik hipokalsemide oral kalsiyum tuzları verilir. Kalsiyum karbonat tercih edilmelidir, %40 elementer kalsiyum içerir. en ucuzudur. Kalsiyum glukonat %9, kalsiyum laktat %13, kalsiyum sitrat %21, trikalsiyum fosfat ise %39 elemental kalsiyum içerir. Ama yeterli emilim için asidifikasyon gerekir. Aklorhidride ve gastrik asid sekresyonunu inhibe eden ilaç kullanımında önemlidir. Kalsiyum karbonat 1 g ya da daha az bölünmüş dozlarda gıda ile, narenciye içeren içeceklerle verilirse maksimal absorpsiyon sağlar. Görece yüksek doz kalsiyum tuzları (1500-3000 mg günlük elemental kalsiyum suplemantasyonu) önerilir. Bu doz D vitamini dozlarını da düşürür.

Vitamin D ve metabolitleri ile tedavi: Oral kalsiyum suplemantasyonu hipokalsemi semptomlarını hafifletir. Buna karşın birçok hastada D vitamini ya da metabolitleri ile tedavi gerekir. Vitamin D eksikliği ya da direncinde vitamin D metabolit seçimi altta yatan bozuklukla ilgilidir. D vitamini eksikliğinde depoların dolması için birkaç ay boyunca 2000-4000 ünite /gün D vitamini yeterlidir. Daha sonra günde vitamin D₂ veya vitamin D₃

kullanılabilir ve 800 ünite verilir. Emilim bozukluğunda daha yüksek dozlar verilir (25000-100.000 ünite/gün ya da hafta da bir ila 3 kez). Eğer azalmış alım ya da artmış kayıp varsa. Vitamin D verilmeli ve altta yatan neden tedavi edilmelidir. Depoların dolması için başlangıçta 2-3 hafta süre ile günde 50000 İU verilir. Takiben haftalık ya da 2 ayda bir altta yatan neden düzelinceye kadar verilir Vitamin D direnci varsa, fenitoin kullanıyorsa yüksek doz (50.000 İU haftada 3 kez kullanılmalıdır).

Böbrek hasarı gibi 1α -hidroksilaz eksikliğinde, hipoparatiroidizm (PTH direnci), ya da vitamin D-dependan raşitizmde kalsitriol 0.25-1 $\mu\text{g/gün}$ ya da dihidrotaşisterol 0.2-1 mg/gün verilebilir.

Vitamin D₂ (ergokalsiferol) hipoparatiroidizmin tüm formlarında tedavide etkilidir ve en az pahalı olandır. Hipoparatiroidizm tedavisinde günde 50.000-100.000 Ü (1.25-2.5 mg/gün) yeterlidir. Ama dozaj bireyselleştirilmelidir. Vitamin D₂ tedavisinde serum 25(OH)D ölçülmelidir. İlaç uyumu ve emilimi belirlenmelidir. Vitamin D₂ lipofiliktir. Tam etkinin görülebilmesi için birçok haftanın geçmesi gerekir. Aynı şekilde ilaç kesilince etkisi uzun süre devam edecektir.

Kalsitriol ve 1α -(OH)D₃ hızlı etkilidir ve ilaç kesilince etkisi daha çabuk azalır. Pahalıdır. Dihidrotaşisterol PTH etkisi olmayan hastalarda da aktiftir. Etkisi 1-4 hafta ve maliyeti düşüktür. Dezavantajı plazma düzeylerinin ölçülememesidir. Kalsitriol ve alfakalsidiolun etkisinin başlaması 1-2 gün, bitişi 2-3 gün; ergokalsiferolün 4-7 gün, dihidrotaşisterolün 4-7 gün, etki bitişi ise ergokalsiferolde haftalar-aylar, dihidrotaşisterolde ise 7-21 gün sürer.

D vitamini toksisitesinden sakınmak için ilaç monitorize edilmeli ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Serum kalsiyum, idrar kalsiyum ve serum kreatinin düzeyleri sıklıkla test edilmelidir. Asemptomatik hiperkalsiüri gibi erken toksisite tanımlanabilir. Daha ciddi vitamin D intoksikasyonu semptomatik ve asemptomatik hiperkalsemi ile birliktedir. Toksisite sırasında renal fonksiyonlar bozulabilir ve tekrarlayan vitamin D toksisitesi progressif renal yetersizliğe neden olur. Hiperkalsemi olursa, vitamin D ve kalsiyum kesilmelidir.

Hipokalsemi ile hipomagnezemi varsa magnezyum verilmelidir. iv, 100 mEq 24 saatin üzerinde verilmelidir. Paranteral magnezyumun büyük kısmı idrarla atıldığı için vücut depolarını yenilemek için oral magnezyum preparatları kullanılır. Böbrek hasarında magnezyum dozları azaltılmalıdır.

Primer hipoparatiroidizm ve pseudohipoparatiroidizm tedavisi temelde benzerdir.

Komplikasyon: En sık komplikasyon yetersiz tedavi ya da aşırı tedavidir. Hiperkalsemide böbrek taşları gelişebilir. 6 ayda bir idrarda kalsiyum kontrolü yapılmalıdır. İdrarı dilüe etmek için özellikle yatarken de aşırı sıvı alınmalıdır.

Diğer ilaçların etkisi: Tiazid diüretik renal kalsiyum reabsorbsiyonunun artırır ve vitamin D ve kalsiyum alanlarda hiperkalsemiyi presipite edebilir.

Hafif hipoparatiroidizmli hastalarda sodyum kısıtlaması ile uzun etkili tiazid diüretik total ve iyonize serum kalsiyum düzeylerini artırır. Fosfat bağlayan antiasidler serum fosfat düzeyini azaltırlar hipoparatiroidizmli hastalarda kullanılır; çünkü renal fosfat klirensi arttıkça serum kalsiyum düzeyleri de artar.

Paratiroid allotransplantasyonu komplike hipoparatiroidili hastalarda denenebilir ancak uzun süre immünosüpresyon gerekebilir.

Gebelikte tedavi: Neonatal hiperparatiroidizm hipokalsemik annenin yeni doğanında tanımlandı. Hipokalsemik kadın gebelikte tedavi edilmelidir. Hastalar sıkı takip edilmeli ve kısa etkili vitamin D metabolitleri kullanılmalıdır. Doz hızla etken şekilde ayarlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Jan de Beur SM, Streeten EA, Levine MA. Hypoparathyroidism and other causes of hypocalcemia. In: Becker KL, ed, Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia:2001;586-603
2. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In:Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Editors. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders, Philadelphia:2008; 1241-1249
3. Brickman AS. Disorders of Calcitropic Hormones in Adults. In: Lavin N, ed. Manuel of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2002;313-324.
4. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Gardner DG, Editors. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York:2004;324-330
5. Lima K, Abrahamsen TG, Husebye E, Alimohammadi M, Kampe O, Folling I. Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. Eur J Endocrinol 2011;165 (2):345-352.
6. Schouten BJ, Raizis AM, Soule SG, Cole DR, Frengley PA, George PM, Florkowski CM. Four cases of autosomal dominant hypocalcaemia with hypercalciuria including two with novel mutations in the calcium-sensing receptor gene. Ann Clin Biocem 2011;48 (3):286-290.
7. Promberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. Thyroid 2011;21(2):145-150.

GEBELİKTE KALSİYUM METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Dr. Ayşegül Atmaca

Gebelikte Normal Kalsiyum Metabolizması

Gebelik boyunca anneden fetüse 25-30 gr kalsiyum transferi olur. Bunun %80'i üçüncü trimesterde gerçekleşir. Total kalsiyum düzeyi fizyolojik hipoalbüminemi nedeniyle azalmakla birlikte iyonize kalsiyum düzeyi değişmez. Bu nedenle, gebelikte kalsiyumun üst sınırı 9.5 mg/dl kabul edilmektedir. Alt sınırı ise 8.1 mg/dl'dir. Plasenta ve renal $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımında artış olur, buna bağlı olarak da gastrointestinal sistemden kalsiyum Emilimi artar. Parathormon düzeyi gebelik boyunca düşer, PTHrP (parathormon related peptid) artar. İdrarda kalsiyum atılımı da artar. Artmış kalsiyum Emilimi ve artmış kalsiyum atılımı "absorptif hiperkalsiüri" olarak adlandırılır. Tüm bu değişiklikler fetusa kalsiyum transferi için gereklidir.

Hiperkalsemi

Tanım: Serum kalsiyumunun normalin üst sınırını aşması durumudur. Gebelikte fizyolojik hipoalbüminemi nedeniyle total kalsiyum düşeceğinden kalsiyum üst sınırı 9.5 mg/dl kabul edilmektedir.

Tanı: Gebe bir kadında serum kalsiyumunun 9.5 mg/dl'nin üstüne çıkması veya iyonize kalsiyumun yüksek çıkmasıyla hiperkalsemi tanısı konur.

Etyoloji

Sık

- Primer hiperparatiroidizm
- İmmobilizasyon (yatak istirahati vs...)

Nadir

- Familial hipokalsiürik hiperkalsemi
- Hipoparatiroidizmde postpartum hiperkalsemi
- PTHrP ilişkili hiperkalsemi
- Malignansiler
- Tirotoksikoz
- Adrenal yetmezlik
- Vitamin D ve A intoksikasyonu
- İlaçlar (tiazid diüretikleri, lityum)
- Süt alkali sendromu
- Akut ve kronik böbrek yetmezliği
- Total parenteral nütrisyon
- Granümatöz hastalıklar

Primer Hiperparatiroidizm

Total kalsiyumun 9.5 mg/dl'den fazla olması veya iyonize kalsiyumun normalin üst sınırı geçmesi ve parathormon düzeyinin yüksek veya yüksek-normal bulunması tanı koydurur.

İnsidansı 8/100000'dir. Gebelikte de normal popülasyona benzer oranlarda primer hiperparatiroidizmin %80-85'i tek adenomdan, %10-12'si hiperplaziden, %2'si çift veya multipl adenomdan ve %1'i karsinomdan kaynaklanmaktadır.

Gebelikte primer hiperparatiroidizm %70 semptomatik olmasına rağmen insidansı düşük olduğu ve gebeliğin ve diğer hastalıkların semptomları ile karışabileceği için sıklıkla tanı atlanır. Bulantı, kusma ve anoreksi hiperemesis gravidarumla karışabilir. Yorgunluk, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, konfüzyon, duyu durum değişiklikleri sıklıkla görülür. Nefrolitiazis sıklığı, gebe olmayanlarda %20 iken, gebelerde %36 civarındadır. Pankreatit sıklığı, gebe olmayanlarda %1-2 iken, gebelerde %7-13 arasındadır. Uzayan bulantı, kusma, karın ağrısı olan gebelerde mutlaka hiperkalsemi ve pankreatit araştırılmalıdır. Hiperkalsemik kriz %8 oranında görülür. Asemptomatik hiperparatiroidizimli hastalarda da hiperkalsemik kriz görülebilir. Familial hipokalsiürik hiperkalsemiden idrar kalsiyum atılımının normal veya yüksek olması ve aile öyküsünün bulunmaması ile ayırt edilir.

Neonatal komplikasyonlar; polihidramnios, prematür doğum, ölü doğum, neonatal hipokalsemi ve neonatal ölümdür. Kalsiyumun 10.5 mg/dl üstündeki düzeyleri fetal kayıp oranını doğrusal olarak artırmaktadır.

Gebelikte Hiperkalsemi Tedavisi

Gebeliğin hangi dönemi olursa olsun kalsiyum düzeylerinin çok yükseldiği (≥ 12 mg/dl) hiperkalsemik krizde ve/veya pankreatit, mental durum değişiklikleri ve aritmi gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlarda acil tedavi gerekir. Bu hastaları hospitalize edip, acil fetal değerlendirme yapmak gerekir.

Acil tedavide ilk basamak izotonik sodyum klorür ile sıvı kaybını yerine koyduktan sonra renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu engellemek için intermitan intravenöz furosemid vermektir.

Intravenöz bisfosfonatlar plasentayı geçerler ve fetüsün kemik gelişimini olumsuz etkilerler. Gebelikte kontrendikedirler. Ancak hayatı ciddi tehdit eden hiperkalsemilerde kar/zarar oranı hesaplanarak verilebilirler. Bazı olgu raporlarında metastatik meme kanseri olan gebe kadınlarda intravenöz pamidronatın yenidoğanda olumsuz etkilere yol açmadığı gösterilmiştir.

Subkutan kalsitonin ve oral fosfat gebelikte kategori C olarak bildirilmiştir, zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır. Kalsitonin plasentayı geçmez, acil durumlarda kalsiyumu akut düşürmek için verilebilir ancak taşiflaksi riski kullanımını kısıtlamaktadır. Taşiflaksi 2-3 gün içerisinde gelişebilir. Oral fosfat ise yumuşak doku kalsifikasyonları ve diyare gibi ciddi gastrointestinal yan etkilere yol açması nedeniyle sorun oluşturabilmektedir.

Primer hiperparatiroidizm tedavisi: Hiperkalsemi nedeni primer hiperparatiroidizm ise ve serum kalsiyumu hayatı tehdit eden düzeylerde ise yukarıdaki öneriler doğrultusunda acil tedavi uygulandıktan sonra trimestere bakılmaksızın paratiroid cerrahisi yapılmalıdır.

Acil tedavi gerektiren durumlar dışında gebelikte primer hiperparatiroidizmin tedavisi ikinci trimesterde cerrahidir. Üçüncü trimesterde cerrahi konusunda çelişkili yayınlar vardır. Üçüncü trimesterde perinatal komplikasyonların arttığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen, başarılı sonuç bildiren çalışmalar da vardır.

Deneyimli bir cerrah tarafından yapılan operasyon %95 başarılı olsa da, ektopik adenom olasılığı re-operasyon riski doğuracağından preoperatif görüntüleme yöntemleri gebelikte önerilmektedir. Ultrasonografi tercih edilmesi gereken yöntemdir. Sestamibi ile paratiroid sintigrafisi radyasyon riski nedeniyle gebelikte kontrendikedir. Ultrasonografinin sensitivitesi %69, spesifitesi %94 civarındadır. Bu nedenle ultrasonografi ile adenom tespit edilemeyen hastalarda magnetik rezonans görüntüleme kar/zarar oranı gözetilerek yapılabilir. Gebelikte preoperatif görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla minimal invaziv cerrahi de yapılabilir. Bu esnada yapılan intraoperatif parathormon ölçümleri yol gösterici olacaktır.

Gebelikte asemptomatik primer hiperparatiroidizmin tedavisi konusunda görüş birliği yoktur. Ancak yapılan çalışmalarda asemptomatik olgularda bile komplikasyonların arttığı gösterildiği için bu olgulara da cerrahi önerilmektedir. Cerrahi yapılmayan olguların ise yakın takibi gerekmektedir. Bu olgulara bol hidrasyon ve sık kalsiyum ölçümleri önerilmelidir. Operasyon

yapılmayan olgulara yakın fetal takip gerekir. Görüş birliği olmamasına karşın yakın takibin fetal ultrasonografi, büyüme hızı tayini, 28-32. haftalarda başlayacak non-stres testi ve amniyotik sıvı indeksi ölçümleri ve annenin fetal hareketleri takibi ile yapılması önerilmektedir.

Hipokalsemi

Tanım: Serum kalsiyum düzeylerinin normalin alt sınırından düşük olmasıdır.

Tanı: Gebelikte serum kalsiyumunun alt sınırı 8.1 mg/dl kabul edilmektedir. Bu değerlerin altı hipokalsemi tanısı koydurur. Total kalsiyum sonuçları albümin düzeylerine göre düzeltilmelidir:

$$\text{Düzeltilmiş kalsiyum} = \text{Ölçülen kalsiyum} + 0.8 \times (4 - \text{serum albümin})$$

Etyoloji

- Hipoalbuminemi
- Hipoparatiroidizm
- Psödohipoparatiroidizm
- Magnezyum sülfat tedavisi
- Magnezyum metabolizması bozuklukları
- Vitamin D eksikliği
- Sepsis
- Cerrahi
- Kemoterapi
- Fluor zehirlenmesi
- Kan transfüzyonu

Gebelikte hipokalseminin tanı ve ayırıcı tanı algoritması gebe olmayanlarla aynıdır. Hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizme gebelikte nadir rastlanır. Ancak hipoparatiroidizm gebelikte komplikasyonlara yol açtığı için önceden varlığı bilinmeyen hastalarda ayırıcı tanıda ilk sırada düşünülmesi gereken bir durumdur. Vitamin D eksikliği ise toplumda sık rastlanan bir durumdur. Hipokalsemili hastada araştırılması önerilir.

Hipoparatiroidizm

En sık nedeni tiroid cerrahisidir. Ancak tiroid cerrahisi yapılan olguların çoğunda hipokalsemi geçicidir. İdyopatik hipoparatiroidizm daha az sıklıkla görülür. Gebelikte hipoparatiroidizm semptomları gebe olmayan kadınlarla aynıdır.

Tanı düşük serum kalsiyumu, yüksek serum fosfatı ve düşük parathormon düzeyi ile konur. Alkalen fosfataz genellikle normaldir. Önceden hipoparatiroidizm varlığı bilinen gebelerde gebelik sırasında serum kalsiyumu gebelik öncesine göre yüksek çıkabilir, semptomlar azalır ve kalsiyum ihtiyacı azalır. Bu durum artmış $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeylerinin intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırmasına bağlı olabilir. Ayrıca gebeliğin

geç dönemlerinde artan PTHrP nedeniyle hiperkalsemiye eğilim olabilir. Tam tersine bazı olgularda ise özellikle 3. trimesterde kalsitriol ihtiyacının arttığı bildirilmiştir. Bu durum ise, PTHrP artsa bile PTH'nın fonksiyonunu tam olarak görememesi ile açıklanmıştır.

Gebelikte hipoparatiroidizm tedavi edilmezse intrauterin fetal hiperparatiroidizme ve fetal ölüme neden olabilir. Ayrıca vitamin D eksikliği nedeniyle fetal gelişme geriliği ve neonatal raşitizm görülebilir. Tedavisi gebe olmayan hastalarla aynıdır. Normal-yüksek diyet kalsiyumu, 50000-150000 IU/gün vitamin D veya 1-3 µg/gün kalsitriol önerilir. Önerilen kalsiyum miktarı 1200 mg/gün dür. D vitamini olarak mümkünse kalsitriol verilmelidir. Teratojenik değildir, terapötik aralığı geniş ve yarı ömrü kısadır. Bu nedenle, intoksikasyon olursa ilaç kesildiği zaman hiperkalsemi kısa sürede (2-7 gün) düzelir. Serum kalsiyum düzeylerini düşük-normal aralıkta tutacak şekilde yakın kalsiyum takibi yapılmalıdır. Postpartum dönemde PTHrP artacağından hiperkalsemi gelişebilir. Bu nedenle doz ayarlaması yapılmalıdır. Ayrıca vitamin yüksek oranda anne sütüne geçeceğinden yenidoğanda vitamin D intoksikasyonu yapabilir.

Psödohipoparatiroidizm

Gebelikte nadir olgular bildirilmiştir. Gebelikte serum kalsiyum düzeyleri normale gelir. Parathormon düzeyleri düşer, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri artar. Gebelikte azalan kalsitriol ihtiyacı postpartum dönemde tekrar artar. Tüm bu değişikliklerin nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte post-reseptör bir etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Vitamin D Eksikliği

Gebelikte vitamin D eksikliği ve vitamin D eksikliğinin mineral metabolizmasına etkileri ile ilgili veriler yetersizdir. Vitamin D eksikliği gestasyonel diabetes mellitus ve preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur. Vitamin D eksikliği olan kadınların bebeklerinde neonatal hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm görülebilir. Ayrıca uzun dönem takip edildiklerinde bu çocuklarda kemik yoğunluğu daha düşük bulunabilir ve Tip 1 diabetes mellitus riski vardır.

Vitamin D eksikliği olan gebelerde verilmesi gereken günlük doz 2000 IU/gün vitamin D'dir.

Hipokalsemi Tedavisi

Gebelikte acil hipokalsemi tedavisi gebe olmayanlarla aynıdır. 10-20 ml intravenöz %10 kalsiyum glukonat 5-10 dakika içinde verilmelidir. Serum kalsiyum düzeyine göre intermitan infüzyonlar tekrarlanabilir veya 1 mg/kg/saat olacak şekilde %5 dekstroz veya izotonik salin içinde sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Acil müdahaleden sonra kalıcı tedavi spesifik etyolojiye göre planlanmalıdır.

Öneriler

- Serum total kalsiyumunun 9.5 mg/dl'nin üstü veya iyonize kalsiyumun normalin üst sınırını aşması hiperkalsemi tanısı koydurur.
- Gebelikte en sık görülen hiperkalsemi nedeni primer hiperparatiroidizm olduğu için kalsiyum düzeyi beklenenden yüksek olan, ciddi hiperemEZisi olan, öyküsünde açıklanamayan fetal kayıp, polihidramnios ve önceki gebelikte neonatal hipokalsemi olan gebelerde mutlaka hiperkalsemi ve primer hiperparatiroidizm araştırılmalıdır.
- Acil hiperkalsemi tedavisinde ilk seçenek izotonik sodyum klorür ile hidrasyon ve furosemidir. Kalsitonin ve oral fosfat kategori C düzeyinde önerilir. Bisfosfonatlar gebelikte kontrendikedir, ancak hayatı tehdit eden hiperkalsemilerde başka tedavilerle kalsiyum düşmüyorsa kullanılabilirler.
- Primer hiperparatiroidizmde ilk tedavi seçeneği 2. trimesterde cerrahidir. Ancak hayatı tehdit eden hiperkalsemide, trimestere bakılmaksızın kalsiyum düzeyleri acil tedavi ile stabilize edildikten sonra operasyon önerilir.
- Serum total veya iyonize kalsiyumunun normalin alt sınırından daha düşük olması (gebelikte 8.1 mg/dl'nin altı) hipokalsemi tanısı koydurur.
- Gebelikte hipokalsemi tanı ve ayırıcı tanı algoritması gebe olmayanlarla aynıdır. Hipokalsemi varlığında ilk düşünülmesi gereken tanılar hiperparatiroidizm ve vitamin D eksikliğidir.
- Gebelikte hipokalsemi tedavisi gebe olmayanlarla aynıdır. Acil tedaviden sonra kalsiyum ve D vitamini başlanmalı, gebelikte doz ihtiyacı değişkenlik göstereceğinden kalsiyum takibi sık aralıklarla yapılmalıdır. Kalsiyum düzeyleri düşük-normal aralıkta tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, Mallette LE, Ravşn N, Broadus AE. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986; 81: 451-456.
2. Mestman JH. Parathyroid disorders of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 485-496.
3. Pothiwala P, Levine SN. Parathyroid surgery in pregnancy: Review of the literature and localization by aspiration for parathyroid hormone levels. *J Perinatol* 2009; 29: 779-784.
4. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 365-376.
5. Sato K. Hypercalcemia during pregnancy, puerperium, and lactation: Review and a case report of hypercalcemic crisis after delivery due to excessive production of PTH-related protein (PTHrP) without malignancy (humoral hypercalcemia of pregnancy). *Endocr J* 2008; 55: 959-966.
6. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-872.
7. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, Reincke M, Allolio B. Management of hypoparathyroidism during pregnancy – report of twelve cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 284-289.
8. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 105-118.
9. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.

HİPOFOSFATEMİ

Dr. Mine Adaş

Fosfor, esansiyel bir mineraldir ve doğada genellikle oksijen ile birlikte fosfat halinde bulunur. Yetmiş kilogram ağırlığındaki sağlıklı bir erişkinde toplam vücut fosforu 700 gram (23000 mmol) civarındadır ve bunun %80'i iskelette hidroksiapatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ halinde, %9'u iskelet kasında, %10.9'u iç organlarda ve %0.1'i ekstrasellüler sıvıda bulunur. Fosfat genelde intrasellüler bir anyondur, konsantrasyonu yaklaşık olarak 100 mmol/l dir. Fosfatın intrasellüler konsantrasyonu plasma konsantrasyonunun 100 kat daha fazladır. İntrasellüler fosfatın büyük kısmı, kreatin fosfat ve adenosin trifosfat (ATP) gibi pek çok fizyolojik olayda vücudun ana biyokimyasal enerji deposu olarak görev yapan, organik fosfat bileşenleri olarak bulunur. Bir diğer önemli intrasellüler fosfat deposu eritrositlerdeki 2,3 difosfogliserattır (2,3-DPG), hemoglobin vasıtasıyla dokulara oksijen taşınmasını sağlar (1).

Fosfat hücre membranının lipid içeriğinde fosfolipidler halinde, intrasellüler bileşiklerde de nükleik asitler ve nükleoproteinler halinde bulunur. Ayrıca pek çok koenzimi etkileyen moleküllerde, pıhtılaşma yolağında önemli basamaklarda ve immun sistemin fonksiyonlarında önemli bir role sahiptir. Plasma ve idrar pH'sının düzenlenmesinde tampon görevi görür. Fosfat kanda organik ve inorganik formlarda olmak üzere total olarak 3.9 mmol/L (12mg/dl) konsantrasyonunda bulunur. Klinik laboratuvar testler genellikle inorganik formu ölçer. İnorganik formun %85'i serbest inorganik fosfat iyonları HPO_4^{2-} , $H_2PO_4^-$, PO_4^{3-} halinde bulunur. Geri kalan %10'u proteinlere bağlıdır ve % 5'i de kalsiyum, magnezyum ve sodyum ile kompleks haldedir (1-3).

Erişkinlerde normal serum inorganik fosfat konsantrasyonu 0.8-1.45 mmol/L (2.5-4.5 mg/dl) dir. Çocuklarda daha yüksek seviyelerdedir.

Fosfat konsantrasyonlarında ortalama 0.2 ± 0.03 mmol/l olacak şekilde diurnal değişkenlik gözlenir. Saat 11.00 de en düşük seviyede iken, saat 16 da plato yapar ve gece yarısı en yüksek seviyeye çıkar. Plasma konsantrasyonunu etkileyen faktörler; barsaklardan emilim, böbrek tubuluslarından geri emilim ile intra ve ekstrasellüler alanlar arasındaki geçişlerdir (1).

Ortalama bir diyet ile günlük 800-1500 mg (20-40 mmol) fosfat alınır. Diyetle alınan pek çok gıdada bulunması nedeni ile diyetle bağlı selektif fosfat eksikliği nadirdir. Süt ürünleri, yumurta, kırmızı et, balık, kümes hayvanları gibi proteinden zengin gıdalar ve tahıllar zengin fosfat kaynağıdır. Diyetle alınan miktarın %70'i, 1,25 dihidroksi vitamin D_3 ($1,25 (OH)_2D_3$) tarafından uyarılan sodyuma bağlı aktif transport ve fosfat iyonlarının pasif difüzyonu ile gerçekleşen pasif yolla; büyük oranda duodenum ve jejunum olmak üzere barsaktan emilir. D vitamini üzerindeki etkileri ile indirekt olarak paratiroid hormon (PTH) ve fosfattan fakir beslenme barsaktan emilimi uyarırken, fosfattan zengin beslenme barsaktan emilimi azaltır. Düşük ekstrasellüler fosfat konsantrasyonu böbrekte 1α -hidroksilazı aktive ederek $1\alpha,25$ -dihidroksi vitamin D_3 sentezini artırır. Tükürük ve safra asitleri ile barsağa günlük 200 mg fosfat sekrete edilir. Kemik yapımı ve yıkımı sonucu günlük 210 mg fosfat kemik ve ekstrasellüler sıvı arasında yer değiştirir. Normal şartlar altında fosfat dengesinin sağlanmasında ana organ böbrektir. İdrar fosfat atılımı, barsaktan net fosfat emilimine eşittir. Glomerullardan süzülen fosfatın %80-90'ı böbrek tubuluslarından geri emilir. Bu geri emilimin %60-70'i proksimal tubuluslardan sodyum ile birlikte olur ve serum fosfor düzeyi ve parathormon tarafından düzenlenir. Parathormon ve fosfattan zengin beslenme geri emilimi azaltarak fosfat atılımını artırır (1,4,5).

Yakın zamana kadar fosfat metabolizmasının sadece parathormon ve D vitamini tarafından düzenlendiği düşünülürdü. Ancak yakın zamanda fosfat homeostazında etkili olan yeni faktörler bulunmuştur. Onkojenik osteomalaside "fosfatonin" denen ve böbrek fosfat atılımını artırarak, serum fosfat düzeyini azaltan faktörlerin yapısının arttığı gösterilmiştir. Bunlar fibroblast growth faktör (FGF) 23, "Frizzled-related" protein-4 ve matriks ekstrasellüler fosfoglikoproteindir. Fosfat dengesinin düzenlenmesi ile ilgili genin X kromozomunda olduğu (PHEX geni) ve buradaki mutasyonun X'e bağlı hipofosfatemik raşitizme neden olduğu bulunmuştur. Bir diğer hereditör hipofosfatemik sendrom olan otozomal dominant hipofosfatemik raşitizmde FGF-23 geninde mutasyon vardır ve böylece böbrekten fosfat transportu engellenir (6-8).

Tanı

Hücrel fonksiyonların uygun bir şekilde sürdürülebilmesi için serum fosfor konsantrasyonunun normal seviyede olması gerekir. Hipofosfatemi fosfat seviyesinin 2.5 mg/dl (0.8 mmol/l) den az olmasına denir.

Hipofosfatemi düşük, normal veya yüksek total vücut fosfat düzeylerinde görülebilir. Son iki durumda ekstrasellüler alandan, intrasellüler alana kaçış vardır. Diğer taraftan fosfat eksikliği normal, düşük veya yüksek serum fosfat düzeyleri varlığında gözlenebilir. Fosfat eksikliği total vücut fosfatının azalması ile olur. Hipofosfatemi orta [plazma fosfatı 0.32-0.8 mmol/L (1-2.5 mg/dl) arası] veya ciddi [plazma fosfatı <0.32 mmol/L (<1 mg/dl)] derecede olabilir. İnsidans % 0.2 ile % 2.2 arasında değişen oranlardadır. Ancak seçilmiş hasta gruplarında % 21.5 ve daha yüksek oranlarda görülebilir (4,9).

Hipofosfatemi hastaları genelde asemptomatiktir. Semptomların varlığı; nedene, süreye, şiddete göre değişkenlik gösterir ve nonspesifiktir. Semptomlardan intrasellüler ATP ve 2,3-DPG azalması sorumludur. Genellikle plazma fosfor seviyesinin 1 mg/dl (0.32 mmol/L)'nin altında olması durumunda semptomlar gözlenir.

İskelet Kası ve Kemik

Kronik fosfat eksikliği proksimal myopati, güçsüzlük ve kemik ağrısına neden olabilir. Ancak hipofosfatemili hastalarda birlikte görülebilecek D vitamini eksikliğinin de bu semptomlardan sorumlu olabileceği unutulmamalıdır. Kronik fosfat eksikliği akut rabdomyolize neden olmaz. Kronik fosfat eksikliği üzerine eklenen akut hipofosfatemide rabdomyoliz görülebilir. Hipofosfatemik hastalarda gözlenen aşikar rabdomyoliz genellikle kronik alkoliklerde ortaya çıkar. Bu kişilerde alkol kas hücrelerinde harbiyete neden olmuştur (10).

Kardiyovasküler Sistem

Hipofosfatemiye bağlı olarak myokardial fonksiyon bozukluğu gözlenebilir. Myokard kasılma kusuru, myositlerdeki ATP eksikliğine bağlanmaktadır. Hipofosfatemi ile kardiyak aritmiler arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir (11).

Solunum Sistemi

Hipofosfatemide diyafragmanın fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak solunum yetmezliği görülebilir (12).

Nörolojik Sistem

Periferik ve santral nöropati görülebilir. Semptomlar uzun süre ağız yoluyla beslenemeyen hastaların yeniden beslenme dönemlerinde daha sık görülür. Paresteziler, tremor, nöropsikiyatrik bozukluklar, konvülsiyon, koma, Guillain-Barre sendromu benzeri ciddi nöropati, Wernicke ensefalopatisi benzeri durum tariflenmiştir (1).

Hematolojik Bulgular

ATP azalmasına bağlı olarak hemoliz gözlelenebilir. ATP azalması eritrosit membran değişikliği yaparak hücrelerin esnekliğini azaltır. Granülosit kemotaksisi ve fagositöz azalması hipofosfatemik hastalardaki Gram-negatif sepsis insidans artışını açıklar (13).

Metabolik Sonuçlar

Ciddi hipofosfatemi, normal plazma serum fosfat konsantrasyonunun sağlanabilmesi için kemik mineral mobilizasyonuna neden olur. Azalan fosfat nedeni ile idrarla atılan fosfat azalır. Hidrojen iyonu atabilme kapasitesinin azalması metabolik asidoza neden olurken karbonatın mobilizasyonu bunu önler (1).

Anamnez ve fizik muayenenin yeterli olmadığı durumlarda hipofosfatemi tanısı için idrar fosfat atılımının ölçülmesi yardımcı olabilir. Fosfat atılımı 24 saatlik idrardan ölçülebildiği gibi spot idrardan süzülen fosfatın fraksiyonel atılımının (FE_{PO_4}) hesaplanması ile de bulunabilir.

$FE_{PO_4} = (\text{idrar fosfatı} \times \text{serum kreatinini} \times 100) / (\text{serum fosfatı} \times \text{idrar kreatinini})$

Normal fizyolojik şartlarda FE_{PO_4} %5 ile %20 arasındadır. Düşük plazma fosfat konsantrasyonlarında FE_{PO_4} %5'den az olmalıdır. Düşük fosfat seviyesine rağmen FE_{PO_4} %5'den fazla ise hipofosfateminin nedeni böbrekten fosfat kaybıdır. Serum kalsiyum seviyesine göre böbrekten 3 tip fosfat kaybı vardır:

- Primer hiperparatiroidizm (serum kalsiyumu yüksek)
- Sekonder hiperparatiroidizm (serum kalsiyumu düşük)
- Primer renal fosfat kaybı (serum kalsiyumu normal)

Böbrek fosfat emilinin uygun olduğu ($FE_{PO_4} < \%15$) hipofosfateminin ayırıcı tanısında artmış hücresel alım ve barsaktan emilim azalması düşünülmelidir (14).

Bunun dışında fosfatın tubuler geri emilimini ($1 - C_{PO_4} : C_{creat}$) hesaplayıp, nomogram yardımı ile glomerular filtrasyon hızına göre düzeltilmiş böbrek fosfat eşiği hesaplanabilir ($Tm_{Pi} = Tm_{PO_4} / GFR$). Normal değeri 100 ml için 2.5-4.2 mg dır. Hipofosfatemik hastada düşük Tm_{Pi} hipofosfatemiye böbreğin uygun cevap verdiğinin göstergesidir ve gastrointestinal kayıp ile intrasellüler alana kaçağı yansıtır. Hipofosfatemi varlığında yüksek Tm_{Pi} , parathormona bağlı, Fanconi sendromu, X'e bağlı hipofosfatemi, otosomal dominat hipofosfatemik raşitizm veya onkojenik osteomalazi gibi bir nedenle böbrekten artmış atılımın bir göstergesidir (15).

Etyoloji

Hipofosfatemiye yol açabilecek üç temel mekanizma vardır:

- Barsaktan azalmış emilim,
- Ekstrasellüler alandan intrasellüler alana kaçış
- İdrarla artmış kayıp.

Barsaktan Azalmış Fosfat Emilimi

Alınan gıdalarda yeterli miktarda fosfat bulunduğundan ancak ciddi malnutrisyon durumlarında eksiklikten söz edilebilir. Malabsorbsiyon ve fosfat bağlayıcılar barsaktan fosfat emilimini azaltarak hipofosfatemiye neden olabilirler (15).

Ekstrasellüler Alandan İntrasellüler Alana Kaçış

Hipofosfateminin en sık görülen nedenidir. Genellikle solunumsal alkaloz ve malnutrisyonlu hastaların yeniden beslenme dönemlerinde ortaya çıkar. Solunumsal alkalozda intrasellüler CO_2 düşerek intrasellüler pH'yı yükseltir. Bu mekanizma glikolitik yolağı, özellikle glikolizde hız kısıtlayıcı enzim olan fosfofruktokinazı uyarır. Solunumsal alkaloz kas dokusu tarafından fosfat alımını artırır. Böbrek, serum fosfor düzeyinden bağımsız olarak fosfat geri alımını artırır ve parathormonun fosfatürük etkisine dirençli hale gelir. Bu direnç ekstrasellüler alkalozdan çok azalmış pCO_2 nedeniyledir. Hipofosfatemi hiperventilasyona neden olan sepsis, anksiyete, ağrı, hepatik koma ve mekanik ventilasyondaki hastalarda görülebilir (15).

Bir diğer önemli neden, intravenöz glukozun beraberinde insülin ile hücre içine glukoz ve fosfat girişini artırmasıdır. "Refeeding sendromu"; anoreksia nervosa, kronik alkoholizm, uzamış açlık ve büyük cerrahi girişim sonrası parenteral veya enteral beslenen hastalarda gözlenir. Bu hastalarda oluşan hipofosfateminin mekanizması fosforun artmış insülin salınımı ile intrasellüler alana kaçmasıdır (15).

Aç kemik sendromu, uzun süren hiperparatiroidizm sonrası yapılan paratiroidektomilerde kalsiyum ve fosfatın kemikte aşırı depolanması ile gelişir. Bunu dışında hematolojik maligniteler gibi hızlı hücre döngüsü olan klinik durumlarda da yüksek miktarda hücre sel fosfat alımı vardır (1).

İdrarla Kayıp

Primer ve sekonder hiperparatiroidizmde fosfatın idrarla kaybı artmıştır. Parathormon, cAMP'ye bağlı ve bağı olmayan yollarla NaPi-IIa kotransportörünün hücre membranından internalizasyonu ve daha sonra da yıkımını artırır. Böylelikle Na-Pi kotransport aktivitesi azalır (15).

Fosfatın proksimal tubuluslardan geri emilimine bağlı hipofosfatemi, Fanconi sendromunda görülebilir. Bu sendroma klasik olarak genetik, ağır metaller, monoklonal gamopati, ve metabolik hastalıkların sebep olduğu bilinmekle birlikte, son zamanlarda antiretroviral ajanlar (tenofovir, cidofovir, adefovir, dipivoxil) ve aristokolik asitin (Çin kaynaklı bitkisel ürünlerde bulunur) de etyolojiden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Trasplantasyon sonrası gelişen hipofosfatemide de böbrekten artmış kayıp vardır. Başarılı böbrek transplantasyonunun erken evresinde, serumda parathormon dışındaki bir faktörün (muhtemelen FGF23) fraksiyonel fosfat atılımını arttırdığı

düşünülmektedir. Ayrıca trasplantasyon sonrası erken evrede yapılan steroid tedavisi ve devam eden hiperparatiroidizm, trasplantasyon sonrası ortaya çıkan hipofosfateminin diğer nedenleridir (15).

Böbrekten fosfat kaybı ile oluşan hipofosfatemi ayırıcı tanısında X'e bağlı hipofosfatemi, otozomal dominant hipofosfatematik raşitizm, onkojenik osteomalasi ve fibröz displazi de düşünülmelidir. X'e bağlı hipofosfatematik raşitizmdeki asıl bozukluk çinko metalloendopeptidazdaki (PHEX) inaktive edici mutasyon, otozomal dominant hipofosfatematik raşitizmde ise FGF23 te aktive edici mutasyondur. Onkojenik osteomalasi, malinite ile birlikte osteomalasi kliniği, hipofosfatemi, fosfatüri ve düşük 1-25 (OH)₂ vitamin D₃ seviyesinin gözlendiği klinikopatolojik durumdur. Fosfatonin olarak adlandırılan, tumor kaynaklı pek çok proteinin [matriks ekstrasellüler fosfoglikoprotein (MEPE), fibroblast growth faktör (FGF23) ve "Frizzled-related" protein (FRP4)] onkojenik osteomalasi tablosundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (16). Fibröz displazide de displastik dokudan kaynaklanan FGF23'ün fosfat kaybına neden olduğu düşünülmektedir (15).

Barsaktan Azalmış Fosfat Emilimi

- Diyetle ciddi fosfat kısıtlaması
- Fosfat bağlayıcı antiasitler
- D vitamini eksikliği veya direnci
- Sekretuvar diyare, steatore
- Kusma

Ekstrasellüler Alandan İntrasellüler Alana Kaçış

- Malnütrisyonun iyileşme dönemi
- Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında
- Solunumsal alkaloz (sepsis, anksiyete, mekanik ventilasyon, salisilat zehirlenmesi, hepatik koma, gut, alkol yoksunluğu)
- Hormonlar ve diğer ilaçlar (insülin, glukagon, epinefrin, dopamin, β2 agonistler, steroidler, xanthine türevleri)
- Hızlı hücre yapımı (aç kemik sendromu, akut lösemi, Burkitt lenfoması)

İdrarla Kayıp

- Hiperparatiroidizm
- D vitamini metabolizma hastalıkları (D vitamini eksikliği, X'e bağlı hipofosfatematik raşitizm)
- Volüm artışı
- Böbrek tubulus hastalıkları (Fanconi sendromu, kronik alkolizm)
- Diüretikler
- Metabolik asidoz
- Glukokortikoid/mineralokortikoid tedavi
- Paratiroid hormon benzeri protein (PTHrP)
- Böbrek trasplantasyonu

Hipofosfatemili Hastaya Yaklaşım

- A- İdrarla fosfat atılımı ölçülür (idrar fosforu)
- B- İdrar fosforu düşük: 100 mg/d altı ($FE_{PO_4} < \%10$)
 - 1-Ekstrasellüler alandan kaçış
 - a- Glukoz verilmesi
 - b- Alkaloz
 - c- Diyabetik ketoasidoz tedavisi
 - 2-Gastrointestinal kayıp
 - a- Malabsorpsiyon
 - b- Kusma
 - c- Diyare
 - d- Aliminyum veya magnezyumlu antiasitler
- C- Yüksek idrar fosforu: 100mg/d üstü ($FE_{PO_4} > \%20$)
 - 1-İdrarla diğer maddelerin kaybı
 - a- Glukoz
 - b- Aminoasit
 - c- Ürik asit
 - d- Bikarbonat
 - 2-İdrarla kayıp varlığında
 - a- Fanconi Sendromu (idyopatik, sporadik, ailesel)
 - b- Sistinozis
 - c- Amiloidozis
 - d- Multipl myelom
 - e- Wilson Hastalığı
 - f- Nefrotik sendrom
 - g- Kadmiyum zehirlenmesi
 - h- Akut kurşun zehirlenmesi
 - 3- İdrarla kayıp yoksa
 - a- Artmış serum kalsiyumu varlığında (primer veya ektopik hiperparatiroidizm)
 - b- Normal veya düşük serum kalsiyumu (sekonder hiperparatiroidizm, androjen veya östrojen tedavisi, tiazid diüretikler, D vitaminine dirençli raşitizm, akut tubuler nekroz sonrası, transplantasyon sonrası)

Tedavi

Hipofosfatemi varlığı, hemen fosfat tedavisi yapmayı gerektirmez. Tedavi gerekliliğine karar vermede hipofosfateminin nedenini ortaya koymak gerekir. Hipofosfatemi, neden olan hastalığın tanı ve tedavisi ile genellikle düzelir. Tedavide en güvenli yol oral yoldur, sodyum ve potasyum fosfat kullanılabilir. Ortalama bir hastada vücut depolarını tekrar doldurmak için 1000-2000 mg (32-64 mmol) fosfat, 7-10 gün boyunca verilmelidir. Oral fosfat ile birlikte verilen kalsitriol (15-30 ng/kg/gün) böbrekle fosfat kaybı olan genetik hastalıklarda fosfor seviyelerini normale getirirken kemik ağrısını da hafifletir. Oral fosfat tedavisinin önemli bir yan etkisi ishaldir (1-14).

Klinik olarak aşikar hipofosfatemi semptomları (hemoliz gibi), ciddi hipofosfatemisi [<0.1 mg/dl (0.3 mmol/l)] olan, entübe ve kritik hastalarda 0.08-0.16 mmol/kg (2.5-5 mg/kg) fosfat, 2-6 saatte intravenöz olarak verilir. Ventilatöre bağlı ve orta derecede [1-2.5 mg/dl (0.3-0.8 mmol/l)] hipofosfatemisi olan hastalar, 0.08-0.16 mmol/kg intravenöz fosfat 2-6 saatte verilerek tedavi edilmelidir. Ventilatöre bağlı olmayan, orta derecede [1-2.5 mg/dl (0.3-0.8 mmol/l)] hipofosfatemisi olan hastalar 1000 mg /gün olacak şekilde oral yolla tedavi edilir. Hafif hipofosfatemisi olan hastalar günde 1000 mg oral fosfat ile tedavi edilebilir. Sodyum veya potasyum fosfat solüsyonlarının mililitresinde 3 mmol fosfat vardır, bu da saatte 0.3-1 ml'ye denk gelir. Plazma fosfat düzeyleri 6 saatte bir kontrol edilmeli ve 2 mg/dl seviyesine ulaşıncaya oral tedaviye geçilmelidir (1,14,15).

Diabetik ketoasidoz tedavisi sırasında fosfat tedavisi tartışmalıdır. Fosfat tedavisi diabetik ketoasidozlu hastalarda eritrosit 2,3-DPG yapımını artırır ancak bu etkinin doku oksijenasyonunu artırıcı etkisi gösterilememiştir. Ayrıca bu tedavinin hipokalsemiye neden olabileceği de akılda tutulması gereken bir durumdur (15).

D vitamini eksikliği olan hastalarda, D vitamini tedavisi yapılmalıdır. Önerilen günlük D vitamini 400-800 IU'dur. Böbrek yetmezliği olan hastalar oral $1,25$ (OH) $_2$ D $_3$ tedavisinden yarar görebilir. Primer hiperparatiroidizmi olan hastalar, paratiroidektomiden faydalanırlar. Onkojenik osteomalazisi olan hastalarda böbrekle fosfat kaybına yol açan tümörün çıkarılması tedavi edicidir (14).

Kaynaklar

1. Gaasbeek A, Meinders E. Hypophosphatemia: An update on its etiology and treatment. *The Am J Med* 2005;118: 1094-1101
2. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med*. 1997;137:203-20
3. DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab North Am*. 2000;29:591-609
4. Weisenger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998;352:391-6
5. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: Molecular mechanisms. *Physiol Rev*. 2000;80:1373-409
6. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2004;65:1-14
7. Quarles LD. Evidence for a bone-kidney axis regulating phosphate homeostasis. *J Clin Invest*. 2003;112:642-646
8. Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2000;57:9-18
9. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 1988;148:153-155
10. Knochel JP. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Am J Med*. 1992;92:455-457
11. Schwartz A, Gurman G, Cohen G, et al. Association between hypophosphatemia and cardiac arrhythmias in the early stages of sepsis. *Eur J Intern Med*. 2002;13:434

12. Newman JH, Neff TA, Ziporin P. Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. *N Eng J Med.* 1977;296:1101-1103
13. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, et al. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Eng J Med.* 1974;290:1403-1407
14. Assadi F. Hypophosphatemia: An evidence-based problem-solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(3):195-201
15. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(3):136-148
16. Farrow EG, White KE. Tumor-induced osteomalacia. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2009; 45(5):435-442

HİPERFOSFATEMİ

Dr. İbrahim Yıldırım, Dr. Taner Bayraktaroğlu

Fosfat Metabolizması

Fosfat, hücre içinde enzimatik aktiviteleri ayarlayan, nükleik asit ve adenozin trifosfat (ATP)'in yapısına giren ve fosfolipid membranlarının bir komponenti olan mineraldir. Ayrıca intrasellüler sıvının majör anyonu ve ana tamponudur. Hücre dışı kemik ve dişte hidroksiapatit yapısında iskelet sisteminin bir parçasıdır. Hidrojen iyonunun renal atılımında primer rolü fosfatı asit-baz metabolizmasının da ana unsurlarından biri yapar.

Toplam vücut fosfat deposunun %85'i kemiklerde dir. İntrasellüler fosfat düzeyi 200-300 mg/dl, intrasellüler serbest fosfat düzeyi 4.3 mg/dl (1.4mmol/L) ve ekstrasellüler düzeyleri 2.8-4.5 mg/dl (0.8-1.5 mmol/L)'dir. Hücre dışı sıvısında monosodyum fosfat, disodyum fosfat ve fosforik esterler halinde total fosfatın %1'i kadar bulunur. Plazma fosfatının %85'i serbest olan inorganik fosfat şeklindedir. Dolaşımda $\text{HPO}_4^{=}$ ve $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$ iyonları şeklinde bulunur. Gün içerisinde serum düzeyleri öğleden önce daha düşük, öğleden sonra daha yüksektir. Bir gün içerisinde kemik içine yaklaşık olarak 300 mg fosfor girer ve çıkar. Dolaşımdaki fosfatın %15'i proteine bağlı haldedir. Ekstrasellüler sıvının inorganik fosfat içeriği, ATP'deki fosfatın kaynağı olan intrasellüler inorganik fosfatın ana belirleyicisidir.

Fosfat, diyetle 500-1500 mg/gün (15-50mmol) kadar ve primer olarak süt ürünlerinden alınır. Günlük 0,5mmol/kg alınması gereklidir. Normal fosfat atılımı da 1200 mg/gündür (800 mg idrarla, 400 mg barsakla). Eksternal fosfat dengesinde gastrointestinal traktus pasif bir komponent iken böbrekler çok yakından ilgilidir. Gastrointestinal sistemde (GİS) fosforun emilimi hem transeptilyal hem de parasellüler yolla olur. Kalsitriol, fosfor taşımakla görevli

Tip 2 Na-Pi (NPT2b) taşıyıcılarını uyarak intestinal fosfat emiliminin en önemli belirleyicisi olmaktadır. Fosfor sekonder aktif sodyum –fosfor (Na-Pi) taşıyıcı ile epitel hücrelerine girer. Günümüzde üç tip fosfor taşıyıcısı bilinmektedir. Tip 1 kotransporter ailesi renal tübüllerdedir ve bunların anyon kanal fonksiyonları da olabilir. Tip 2 Na-Pi fosfat homeostazisinde esastır. Proksimal tübül fırça kenarında bulunan NPT2a ve NPT2c spesifik epitelyal taşıyıcılardır. Barsaklarda bulunan NPT2b ise Na-bağımlı fosfat reabsorbsiyonunu gerçekleştirir. Tip 3 Na-Pi taşıyıcısı (Pit1 ve Pit 2) her yerde bulunur. Fosfat vasküler düz kas hücrelerine Pit 1 aracılığı ile girer. Bu giriş yolu aynı zamanda patolojik düz kas kalsifikasyonu için ilk adımdır. Fosfatın intestinal ve renal tübüler epitelyum hücrelerinin bazolateral taraftan çıkışı muhtemelen anyon değişimi ile olur. Gastrointestinal traktusta kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) ve alüminyum (Al) gibi katyonlar fosfata bağlanarak emilimini azaltırlar.

Renal fosfat olaylarının ana düzenleyicisi parathormon (PTH)'dur. Dolaşımdaki fosfat glomerüllerde serbestçe filtre olur. Normalde filtre edilmiş fosfatın %90'ı proksimal tüplerden geri emilir. Az bir bölümü distalden geri emilir. Proksimal kıvrımlı tüpte ise fosfor NPT2a aracılığı ile geri emilir.

Parathormon, fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) aracılığıyla ve hiperfosfatemi NPT2a reseptörlerini azaltarak üriner fosfor kaybını artırır. Hipofosfatemi ise bu reseptörleri artırır. Fibroblast growth faktör-23, renal fosfat geri emilimini inhibe ettiği gibi kalsitriol üretimini de azaltarak fosfor düzeyini düşürür. Kalsitriol aracılığı ile bağırsak emilimi de etkiler. Eğer FGF-23 üretilmiyorsa hiperfosfatemi, kalsitriol toksisitesi, vasküler kalsifikasyon ve erken ölüm görülür. Klotho, FGF-23'den bağımsız olarak proksimal tübülde direkt fosfatürik etkiye de sahip bir proteindir. Bunu apikal membran glikanlarının enzimatik modifikasyonu ile yapar. Klotho protein yokluğu FGF23 eksikliği ile aynı fenotipi vermektedir.

Önemli bir fizyoloji de renal fosfat geri emiliminin kontrolü PTH'dan bağımsız olarak diyet fosfat içeriği, kalsitonin, tiroid hormonu, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktör1 (IGF-1) yürütülür. Artmış insülin değerleri, hidrojen iyonu değişimleri ve intrasellüler metabolik bozuklukların tümü vücuttaki fosfat dağılımını bozarlar. Majör fosfatürik hormonlar PTH ve FGF-23 dışında diğer fosfatininler; sFRP-4 (Secreted frizzled related protein 4), matriks ekstrasellüler fosfoglikoprotein, FGF-7 ve Klotho proteinidir. Klotho protein FGF-23'ün reseptörü olan FGF-R1 ile etkileşerek fosfat homeostazına katılır. Bu proteinin yokluğu hiperfosfatemi ile sonuçlanır. Klotho protein ayrıca TRPV5 kalsiyum kanallarını da etkiler.

Hiperfosfatemi

Hiperfosfatemi serum fosfor düzeyinin 5.5 mg/dl'nin üzerinde bulunmasıdır. Etiyolojiye yönelik tanısı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularına dayanarak konur. Hiperfosfateminin en önemli nedeni böbrek yetersizliğidir. Diğer nedenler daha az sıklıkla görülür (Tablo 1)

Tablo 1: Hiperfosfatemi Nedenleri

Hücre dışı sıvıda aşırı fosfat
Eksojen;
D vitamini fazlalığı
Fosfat içeren tuzların oral, rektal ya da parenteral yolla alınması
Endojen (intraseküler fosfat hücre dışı sıvılara geçer)
Rabdomiyoliz (özellikle birlikte renal yetmezlik varsa)
Lenfoproliferatif hastalıklarda malignansilerde kemoterapiye bağlı hücre harabiyeti
Metabolik asidoz (laktik asidoz, ketoasidoz)
Kronik respiratuar alkaloz (fosfat'ın hücre içine girişinde bozulma)
İdrarla azalmış atılım
Renal yetmezlik (akut, kronik)
Hipoparatiroidizm
Psödohipoparatiroidizm
Büyüme hormonu fazlalığı
Pseudotümoral kalsinozis
Bisfosfonatlar
Diğer Nedenler
Kortikal hiperostozis
İntermittant hiperfosfatemi

Böbrekler serum fosfat düzeyinin başlıca düzenleyicisi olduğundan hem akut hem de kronik renal yetmezlikte hiperfosfatemi görülür. Hiperfosfatemi, kronik böbrek yetmezliğinde GFR normalin %35'i kadar azalmadıkça görülmez. Renal yetmezlikte serum fosfat düzeyi genellikle 10 mg/dl'yi geçmez. Bu değeri aşan değerlerin varlığı ek bir etiyolojik faktörü düşündürür. Böbrek yetmezliklerinde fosfor yüksekliği PTH ve FGF-23 yüksekliği ile birliktedir. Her iki hormon da proksimal tübül hücrelerinin apikal yüzeylerindeki NPT2a'yı azaltarak fosforun renal yolla atılımını artırır. Hücre içi ve hücre dışı arası fosfat değişimi tek başına nadiren hiperfosfatemiye sebep olabilir. Yine insülin eksikliği ve akut asidozlarda hiperfosfatemi ender görülmektedir.

Rabdomiyoliz; herhangi bir etiyolojiye bağlı akut kas hasarıdır. Seküler fosfat salınımı ile hiperfosfatemiye yol açar. Ağır hiperfosfatemi (serum fosfat konsantrasyonu >25 mg/dl), akut renal yetmezlik vakalarında görülebilir.

Tümör lizis sendromu, kemoterapi veya radyoterapiye hassas malignitelere hızlı bir hücre ölümü görülmesidir. Bu sendrom, ekstraselüler sıvıya yoğun bir fosfat ve diğer intraseküler madde salınımına neden olur. Ağır hipokalsemi, kardiyovasküler kollaps ve böbreklerde kalsiyum, ürat ve fosfat depolanmasına bağlı renal yetmezlik yapar. Diyabetik ketoasidoz veya katabolizmanın şiddetli olduğu ciddi enfeksiyonlarda da hiperfosfatemi görülebilir. Bu durumlarda hücre içi fosfor salınımı artmıştır.

Eksojen fosfat verilmesi, hangi yolla olursa olsun (intravenöz infüzyon, ağızdan veya fosfat lavmanları yoluyla) dışarıdan alınan fosfor ciddi hiperfosfatemiye yol açabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda fosfor içeren laksatifler ve diğer ilaçlar kullanılmamalıdır.

Hipoparatiroidizm; renal fosfatlar olaylarının hızını PTH düzeyi belirlediğine göre, paratiroid yetmezliği veya PTH'a bir organda cevapsızlık hali ile ilgili durumlar hiperfosfatemi ile karakterize olabilir. Tubül direnci sendromları aynı mekanizmalarla ile hiperfosfatemi yapar. Bu sendromlar PTH salgılanımını bozan ve periferik PTH direnci oluşturan çeşitli psödohipoparatiroidizm tipleridir (1a, 1b, 1c ve 2) ve şiddetli hipomagnezemiye de kapsar.

Vitamin D intoksikasyonu, fosforun gastrointestinal emilimi ve böbrek geri emilimini arttırarak hiperfosfatemi geliştirir.

Tümöral kalsinozis; hiperfosfatemi, yumuşak dokuda kalsifiye kütleler ve normokalsemi ile karakterize nadir bir bozukluktur. Kalsiyum metabolizmasında bir bozukluktan çok, renal fosfat geri emiliminde belirgin bir artışa bağlıdır. Serum PTH düzeyleri normaldir. Tümöral kalsinozis GALNT3, FGF-23 ya da klotho geninde mutasyonlarla ortaya çıkan kalıtsal bir durumu gösterebilir.

Büyüme hormonu fazlalığı, hipertiroidizm ve orak hücreli anemide aşırı renal fosfat geri emilimi ile hiperfosfatemi ortaya çıkar. Ancak bu bulgunun klinik önemi yoktur.

Kronik respiratuar alkalozda PTH'nun renal etkisi bozulmuştur ve hipokalsemi ile hiperfosfatemi belirgindir. Üriner kalsiyum atılımı azalmamıştır.

Klinik Özellikler

Genellikle hiperfosfatemi klinik olarak asemptomatiktir. Ağır hiperfosfatemide hipokalsemi, hipotansiyon ve renal yetmezlik görülebilir. Daha hafif vakalarda kronik renal yetmezlikte tipik olduğu gibi sekonder hiperparatiroidizm vardır. Hiperkalsemi sırasında fosfat ile tedavi, kardiyak ve renal kalsifikasyon ile sonuçlanabilir. Ayrıca kronik hiperfosfateminin vasküler kalsifikasyonlarda primer etken olabileceğinden şüphelenilmektedir.

Hiperfosfateminin kısa dönemde komplikasyonları muhtemel tetani ile giden akut hipokalsemi ve ender olarak eklemlerde, deri altı dokuda veya diğer yumuşak dokularda kalsiyum/fosfat komplekslerinin çökmesi şeklindedir.

Hiperfosfateminin uzun dönem komplikasyonları daha yıkıcı olabilir, organ sistemlerine etki edebilir. Organlar genellikle etkilenirler. Bunlar içerisinde vasküler sistem, kemikler, deri, eklemler ve kalp vardır. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI)'in tavsiyesinde hedef fosfor değerlerindeki sınır değişiklikler yüksek ölüm riskinin habercisidir denilmiştir. Yüksek fosfat değerleri bazı hücreler için toksiktir. Belirli bir biçimde yüksek fosfat seviyeleri hücre kültürlerindeki kondrosit ve osteoblastlarda apoptoza neden olur.

Laboratuvar

Sadece serum fosfor düzeyinin bilinmesi hem tanı için hem de ayırıcı tanı için yetersiz kalır. Hiperfosfatemik hastalarda serum kalsiyum düzeyi ve serum albümin düzeyi de bakılmalıdır. Böbrek yetmezliği olsun olmasın bütün hastalarda serum fosfor düzeyleri yüksektir. Böbrek yetmezliği, hipoparatiroidizm ve pseudohipoparatiroidizme bağlı fosfor yüksekliğinde serum FGF-23 düzeyleri yüksek ve serum kalsiyum düzeyi düşüktür. Böbrek yetmezliğinde PTH düzeyleri artmıştır.

Vitamin D intoksikasyonu ve süt alkali sendromunda serum kalsiyum/fosfat düzeylerinin her ikisi de yüksek ve PTH baskılıdır. Aktif D vitamini intoksikasyonlarında 1,25 vitamin D3 oranı yüksek, 25(OH)D3 intoksikasyonunda ise hem 25 hidroksi D hem de 1,25 hidroksi D vitamini düzeyleri yüksektir. Renal fonksiyonlar normal, PTH seviyeleri yüksek veya normalse 24 saatlik idrarda sıklık adenosin monofosfat (cAMP) ölçülebilir. Üriner cAMP düzeyi pseudohipoparatiroidizmik hastalarda anormal derecede düşüktür. Genellikle bu ölçüm yapılmadan pseudohipoparatiroidizm hastaları klinik bulguları ile tanı alırlar. Herediter Albright osteodistrofisinde kısa boyluluk, kısa parmak ve obezite gibi bulgular yanında serumda düşük kalsiyum ile yüksek fosfat seviyeleri tanıya yeterlidir.

Nadir olarak hiperfosfateminin sebebi tam olarak anlaşılamamış ise 24 saatlik idrar fosfatı ölçümü yapılabilir. Hiperfosfatemili bir hastada TRP (renal fosfat çıkarımı) %15'in üzerinde olmalıdır. Eğer bu oran daha düşüğe bu, renal eksekresyonunun renal yetmezlik veya hipoparatiroidizm nedeni ile yetersiz olduğunu gösterir. Renal fosfat ekskresyonunun azalması %15'in üzerinde ise bu ya massif alımı ya da intraselüler fosfatın hücreden salındığını gösterir.

Görüntüleme Çalışmaları

Görüntüleme çalışmaları hiperfosfateminin gösterilmesinde gerekli değildir. Böbrek hastalığı daha önceden bilinmiyorsa renal görüntüleme yapılabilir. Renal yetmezliğe bağlı sekonder hiperparatiroidizm varsa uzun kemik radyolojisi hiperparatiroidizmin kemik üstüne etkilerinin gösterilmesinde yardımcı olur. Aynı zamanda kemik kaybı düşünülen kişilerde kemik yoğunluğu ölçülür. Kemik biyopsisi kemik tutulumunun hiperparatiroidizmden mi yoksa osteomalisiden mi olduğunu ayırt etmede yardımcıdır. Koroner arterlerde periferik damarlarda vasküler kalsifikasyon değerlendirilmesinde elektron beam BT taraması kullanılabilir.

Tedavi

Hiperfosfatemi tedavisi nedene yönelik olmalıdır. Etiyoloji belirlendikten sonra serum fosfor düzeyinin daha da yükselmesine engel olunmalı ve mevcut fosfor düzeylerinin düşürülmesi hedeflenmelidir. Hiperfosfateminin gelişim süresi de seçilecek tedavi yaklaşımını etkileyecektir. Akut

hiperfosfatemide derhal tedaviyi gerektiren bir tıbbi acil durumdur. Kronik böbrek yetmezliğinde ise zamana yayılması gereken planlı ve sistematik bir tedavi modalitesi seçilmelidir.

Eğer etiyoloji alım fazlalığı ise fosfat içeren laksatiflerin aşırı alımı, parenteral fosfatın aşırı miktarda uygulanması, alınan miktarların kesilmesi veya azaltılması ile kolayca tedavi edilebilir. Vitamin D intoksikasyonu varsa bu vitaminin kesilmesi, hidrasyon ve diüretik kullanımı hiperfosfateminin düzelmesi için yeterli olabilir.

Tümör lizis sendromuna bağlı hiperfosfatemide üriner fosfor atılımını artırmak için zorunlu saline diürezisi uygulanır. İntravenöz dekstroze ve insülin fosfatın hücre içine girmesinde kullanılabilir. Bu vakalarda akut hemodiyaliz gerekebilir ve tedavide hızlı davranılmalıdır.

Normal renal fonksiyonu olan hiperfosfatemili hastalarda serum fizyolojik ile vücut kan hacminin artırılması, furosemid veya bumetanid gibi bir lıup diüretik ile zorlu diürez yeterli olabilir. İntravasküler volümdeki belirgin artış genel olarak solütlerin proksimal renal tubül emilimini ve de fosfatın emilimini engelleyerek fosfatüriyi artırır.

Hipoparatiroidizmin mevcut ise kalsiyum ve vitamin D verilir. Ayrıca PTH enjeksiyonları veya infüzyonları da söz konusu ise de bunlar pratik değildirler ve klinik olarak kullanılmazlar.

Böbrek Yetmezliğinde Hiperfosfatemide Tedavisi

Böbrek yetmezliği hastalarında tedaviye hiperfosfateminin önlenmesine, diyetle alınan miktarın kısıtlanması ile başlanır. Erken dönem böbrek yetmezliğinde fosforun diyetle alınmasının katı bir biçimde kısıtlanmasına gerek yoktur. Alımın azaltılması için serum fosfor düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve serum fosfor düzeyi yükselmeye başladığında özellikli beslenmeye geçilmelidir. Bu hastalara besinlerdeki fosfor miktarları konusunda ayrıntılı bilgi verilmeli ve günlük fosfor miktarı 800-1200 mg/gün olacak şekilde kısıtlanmalıdır. Önerilen fosfor düzeyleri 3.5-5.5 mg/dl arasında olmalıdır. Özellikle kalsiyum ve fosfor çarpımı ($Ca \times P$) <55 altında olmalıdır. Orta derecedeki renal yetmezliği olan kişilerde hiperfosfateminin kontrolü sadece diyet kısıtlaması ile yeterli olabilir. Fakat ileri derecedeki renal yetmezlikte ve diyaliz hastalarında nötral azot dengesini sağlayabilmek için yaklaşık 1.0-1.2 gr/kg protein alınması gerektiğinden diyetle fosfor kısıtlaması belli bir miktarın altında olamayacaktır.

Evre 5 kronik böbrek yetmezliği hastalarında fosfatın gastrointestinal absorpsiyonunu inhibe eden fosfat bağlayıcılarının eklenmesi gerekebilir. Fosfat bağlayıcıları yemekler ile oral olarak alınmalıdır. Yemeklerdeki fosfat ile direkt olarak reaksiyona girerek intestinal absorpsiyonu önlemek vasıtasıyla çalışırlar. Fosfat bağlayıcıları fosfor düşürmede yaygın olarak kullanılmaktadır.

Alüminyum içeren fosfor bağlayıcılar; günümüzde alüminyum bazlı ilaçların fosfor düşürücü etkileri güçlü olmasına rağmen diyaliz hastalarında

alüminyum demansı, şiddetli osteomalazi ve anemi gibi ciddi yan etkilerinden dolayı kullanımları terk edilmiştir. Yine de bazı merkezlerde kısa süreli kullanımları devam ettirilmektedir. Alüminyum hidroksit içeren antiasitler maksimum iki ay süreyle kullanılabilir.

Kalsiyum ihtiva eden fosfor bağlayıcılar; günümüzde halen en yaygın olarak kullanılan fosfor düşürücü ilaçlardır. Ancak uzun süreli kullanımları böbrek hastalarında relatif olarak yüksek hiperkalsemi ve yumuşak dokuda kalsifikasyon oluşumunu artırmaktadır. Bu nedenle hastalara verilen günlük elemental kalsiyum miktarı 1500 mg'ı geçmemelidir. Kalsiyum karbonat, fosfor bağlayıcı olarak kullanıldığında 1 mg kalsiyum 0.57 mg fosforu bağlar. Varolan 500 mg'lık tablet formunda elemental kalsiyum miktarı 200mg'dır.

Kalsiyum asetat; ülkemizde 667mg, 1000mg'lık tablet formları bulunmaktadır. İçerdiği elemental kalsiyum miktarı 667 mg'lık tabletlerde 169 mg'dır. Fosfor bağlamada kalsiyum karbonattan daha etkili olduğu için fosfor düşürücü olarak seçilecek ilk grup ilaçlardır.

Magnezyum tuzları; 680 mg kalsiyum karbonat, 80 mg magnezyum içeren antiasitler fosfor düşürücü olarak kısa süreli kullanılabilirler. Bu tür ilaçlarda Mg birikimi ve diyare geliştiğinde ilaç kesilmelidir.

Kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar; sevelamer (renagel) ve lanthanum carbonate (fosrenol) bu amaçla kullanılmaktadır. Sevalamer hidroklorit 400-800 mg'lık tabletler halinde bulunmaktadır. Doz 2.4-4.8 g/gündür. İskelet dışı kalsifikasyonlu ve tekrarlayan hiperkalsemili hastalar ve dinamik kemik hastalığı riski bulunan hastalar için sevelamer iyi bir alternatiftir. Sevelamer ve kalsiyum ihtiva eden fosfat bağlayıcılar daha güçlü fosfor bağlayıcı etki için kombine kullanılabilir. Lanthanum carbonate ülkemizde bulunmamaktadır.

Son dönem diyaliz hastalarında kandan fosforun uzaklaştırılmasında en etkili yol diyalizdir. Standart dört saatlik gün aşırı diyaliz seanslarında ancak 800 mg inorganik fosfor uzaklaştırılabilir. Bu nedenle hiperfosfatemisi devam eden hastalarda diyaliz süresinin daha uzun tutulması ve sıklığının artırılması faydalı olacaktır. Renal yetmezliği olan hastalarda sadece hiperfosfateminin kontrolü hiperparatiroidizmin ortaya çıkmasını engeller. Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolünde yaygın olarak kullanılan maddeler, vitamin D metabolitleri ve son günlerde daha çok kalsimimetik ajanlar (kalsiyum algılayıcı reseptör agonistleri)'dir.

Cerrahi Bakım

Tümöral kalsinoz veya uzun süreli renal yetmezliği olan hastalarda oluşan büyük kalsiyum fosfat depozitlerinin alınması bazen ameliyati gerektirebilir. Renal yetmezliği olan, hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve şiddetli kemik hastalığı ile bir arada bulunan tersiyer (otonom) hiperparatiroidizm saptananlarda paratiroid cerrahisi uygulanır.

Kaynaklar

1. Floege J, Johnson RJ, Feehally J : Pages 130-148, Bryan Kestenbaum, Tilman B. Drüeke. Pages 130-1483. Elsevier Saunders, St Louis, 2010.
2. Rowe PS. Regulation of Bone-Renal Mineral and Energy Metabolism: The PHEX, FGF23, DMP1, MEPE ASARM Pathway. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2012; 22(1): 61-86.
3. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in Aging, Phosphate Metabolism, and CKD. Am J Kidney Dis. 2011; 58(1): 127-134.
4. Yu X, White KE. Fibroblast Growth Factor 23 and Its Receptors. Ther Apher Dial. 2005 Aug;9(4):308-12.
5. Chen NX, Moe SM. Vascular calcification in chronic kidney disease. Semin Nephrol Jan 2004;24(1):61-8.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;(113):S1-130
7. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis Fourth Edition Lippincott Williams & Wilkins 2007.
8. Doğukan A, Utaş C. Kronik Böbrek Yetersizliğinde Hiperfosfatemî Tedavisi: Yeni Ajanlar Official Journal of the Turkish Nephrology Association 2010;3:130-134

MAGNEZYUM METABOLİZMASI VE HİPOMAGNEZEMİ

Dr. Bilgin Özmen

intrasellüler sıvıda en çok bulunan ikinci katyon olan magnezyumun (Mg^{++}) özellikle nöromusküler fonksiyonlar üzerinde kalsiyum benzeri fizyolojik etkisi vardır. Ayrıca magnezyum hücrelerin enerji üretimi ve birçok enzimin aktivasyonu içinde gereklidir (1).

Erişkin bir bireyde toplam Mg^{++} (Mg) miktarı yaklaşık 25 gram olup, %60'ı kemikte, %45'i intrasellüler sıvıda ve %1'i de ekstrasellüler sıvıda bulunur. Ekstrasellüler sıvıdaki Mg düzeyi 1.7–2.4 mg/dl (1.5-2.4 mEq/L) arasındadır. Mg'un 2/3'ü iyonize (serbest), 1/3'ü proteine bağlıdır. İntrasellüler ve ekstrasellüler Mg konsantrasyonları birbirine bağlı olmaksızın değişkenlik gösterebilir.

Erişkin bir bireyin ortalama günlük Mg gereksinimi 300 miligram (mg) dır. Gebelik veya laktasyon dönemindeki kadınların, kış mevsiminde ileri yaşlardaki bireylerin günlük Mg ihtiyacında (450 mg/gün) artış olur. Diyet ile alınan magnezyumun yaklaşık %30-50'si ince bağırsakların üst kısmından absorbe olur ve böbrekler ile (100 mg/gün) vücuttan atılır. Mg'un yaklaşık %60-70'i böbreklerin Henle kulbunun çıkan kalın kolundan, %15-25'i proksimal tubuluslardan geri emilir (2).

Magnezyumdan fakir beslenme böbrek yoluyla atılan magnezyum düzeyinde azalmaya neden olur. Söz konusu etki parathormon (PTH) aracılıklı olarak gerçekleşir. Serum PTH düzeyi ile serum Mg düzeyi arasında negatif-feedback mekanizması işlerlik göstermektedir. Örneğin, hafif ve orta derecede hipomagnezemi durumları serum PTH düzeyini artırır (3). Buna karşın, serum Mg (Mg) düzeyinin 1 mg/dl'nin altına düştüğü

ağır hipomagnezemi durumlarında ise, PTH'nun hem salgısı hem de etkisi baskılanır, sonuçta fonksiyonel hipoparatiroidizm ve hipokalsemi gelişir.

Hipomagnezemi tanımı: Serum Mg düzeyinin 1.7 mg/dl (0.7 mmol/L)'nin altında olması olarak tanımlanır.

Sıklığı: Yapılmış olan çalışmalara göre genel popülasyonun %2'sin de, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan hastaların %50-60'ın da ve hastanede yatan hastaların %10-20'sin de hipomagnezeminin görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca kronik alkoliklerin %30-80'inde ve diyabetik hastaların da %25'in de hipomagnezemi gelişebilmektedir.

Hipomagnezemi Nedenleri (4–8)

1. Gastrointestinal nedenler,
 - a. Malabsorbsiyon sendromları, (Mg'un ileumdan absorbsiyonunda kusur olmasına bağlı olarak gelişir)
 - b. Barsak rezeksiyonu, kısa barsak sendromu,
 - c. Kronik diyare veya uzun süreli laksatif kullanımı, (Üst gastrointestinal sekresyon 1 mEq/L Mg içerirken, alt GI sekresyonu 15 mEq/L Mg içerir. Bu nedenle her iki durumda hipomagnezemi gelişebilir)
 - d. Malnutrisyon,
 - e. Akut pankreatit,
 - f. Uzun süreli proton pompa inhibitörlerinin kullanılması (8),
2. Renal magnezyum kaybının arttığı durumlar,
 - a. Kronik alkolizm, (Aşırı alkol kullanımı Mg'un renal yolla atılımını artırır, ayrıca birey Mg'dan fakir diyetle besleniyorsa, hipomagnezeminin gelişmesi süratlenir)
 - b. Renal obstrüksiyon sonrası diürezin artması,
 - c. Akut tubuler nekrozun poliürik fazı,
 - d. Renal tubuler asidoz,
 - e. Hiperkalemi,
3. İlaçlar (Tiazid veya loop grubu diüretikler, aminoglikozidler, amfoterisin B, siklosiporin, etanol, sisplatin, uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanılması da hipomagnezemi geliştirebilir.)
4. Endokrin ve metabolik hastalıklar,
 - a. Primer veya sekonder hiperaldosteronizm, (renal kan akımının artışına bağlı olarak)
 - b. Hipertiroidi (böbreklerde magnezyum kaybının artışına bağlı olarak),
 - c. Diabetes mellitus,
 - d. Hiperkalsemi,
 - e. Metabolik asidoz
5. Ozmotik diürezdeki artışa bağlı olarak renal kaybın arttığı durumlar:
 - a. Kötü glisemik kontrollü diyabetikler,
 - b. Kronik alkolikler,

6. Konjenital magnezyum kaybı yapan sendromlar
 - a. Bartter sendromu (hipokloremi, hipokalemi, hiponatremi, metabolik alkaloz, hiperaldosteronizm, hiperreninemi ve normal kan basıncı ile karakterize bir hastalıktır)
 - b. Gitelman sendromu (hipokalemi, metabolik asidoz, renal magnezyum atılımında artış, hipomagnezemi ve hipokalsiüri ile karakterizedir)
 - c. Magnezyum kaybı ile birliktelik gösteren nefrokalsinozis
7. Hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi operasyonu geçiren olgularda aç kemik sendromu ile birlikte magnezyumun hücre içine girmesi sonucu hipomagnezemi gelişebilir.
8. Ekstrasellüler volümdeki artış (aşırı sıvı infüzyonuna bağlı olarak da hipomagnezemi görülebilir)
9. Laktasyon süresinin uzaması

Kliniği: Serum Mg düzeyi 1.2 mg/dl'nin altına düşünceye kadar olgular asemptomatik olabilir. Hipomagnezemiye, hipokalsemi ve/veya hipokalemi de eşlik edebilir (9).

Genellikle hastalığın başlangıç evresinde halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, çabuk yorulma, kaslarda kramp (tetani) veya tremor ya da zayıflık, kalp atımındaki hızlanmanın yanı sıra derin tendon reflekslerinde artış görülebilir. İleri evredeki (serum Mg düzeyi <1 mg/dl) olgularda ise, vertigo, disorientasyon, ataksi, depresyon, psikoz, letarji ve tetani benzeri yakınmalar ile kendini gösterir (9,10). Bu evrede öncelikli olarak nöromusküler ve kardiyovasküler sisteme ilişkin semptom ve bulgular dikkati çekmektedir.

Fizik Muayene Bulguları

1. Nöromusküler irritabilitede artış:
 - a. Chvostek ve Trousseau testlerinde pozitiflik,
 - b. Derin tendon reflekslerinde artış,
 - c. Kaslarda kramp,
 - d. Özfagustaki motilite bozukluğuna bağlı olarak disfaji
2. Santral sinir sisteminde hipereksitabilite
 - a. Psikoz,
 - b. Orientasyon bozuklukları,
 - c. Ataksi, vertigo veya nistagmus (serum Mg düzeyi <1 mEq/L iken görülür)
3. Kardiyak bulgular:
 - a. Atriyal fibrilasyon, subraventriküler veya ventriküler taşikardi, (genellikle hipomagnezemi ile hipokaleminin birlikte olduğu durumlarda ATP'az aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişir)
 - b. Hipertansiyon,
4. Solunum sistemi:
 - a. Bronkospazm,
 - b. Solunum güçlüğü,

Laboratuvar Bulguları

1. Hipomagnezemili hastalarda serum Mg düzeyi ile birlikte, serum kalsiyum, potasyum ve fosfor düzeylerinin de ölçülmesi gereklidir. Mg'un az bir kısmı ekstrasellüler sıvıda bulunduğundan serum Mg düzeyi ölçümleri her zaman kliniği yansıtmada yeterli değildir. İyonize Mg düzeyinin ölçülmesi daha güvenilir bir tanı yöntemidir. Çünkü serum Mg düzeyinde azalma olmadan önce, toplam vücut magnezyum depolarında belirgin bir azalma görülebilir.
2. Hipomagnezemi, hipokaleminin gelişmesine (üriner potasyum kaybına bağlı olarak) neden olabilir.
3. Mekanizması tam olarak bilinmese de hipomagnezemi, hipokalseminin oluşumuna da yol açabilmektedir. Hipomagnezemi ile hipokalsemi birlikteliğine ilişkin olarak üzerinde durulan olası mekanizmalar;
 - a. Hipomagnezeminin parathormon (PTH) düzeylerinde azalma yapabileceği gibi
 - b. Parathormona end-organ (kemik ve böbrekler) rezistansıdır.
4. Serum PTH düzeyi değişiklikleri. İlmli hipomagnezemili olgularda serum PTH düzeyinde artış buna karşın ciddi olgularda azalma görülür.
5. Serum fosfor düzeylerinde azalma görülür.
6. Vitamin-D'ye rezistans da hipomagnezemide görülebilir, serum $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyi azalmıştır.
7. EKG değişiklikleri: (QT ve / veya PR intervalinde uzama, QRS'de genişleme, ST' de çökme) (Hipomagnezemi, digital toksisitesine karşı miyokardın duyarlılığını artırır)
8. Hipomagnezeminin diyabetik hastalarda da (%25) gelişebileceği düşüncesiyle diyabet tanısı almamış hastaların diyabet yönünden incelenmesinde yarar olacaktır.

Tedavi

Serum Mg düzeylerindeki azalma hipomagnezeminin tanısı için spesifiktir ancak sensitif değildir. Çünkü intrasellüler magnezyum düzeylerinde azalma olmasına rağmen serum Mg düzeyleri normal sınırlarda bulunabilir. Bu nedenle "iyonize magnezyum" düzeyinin tanıdaki katkısı daha fazladır (9,12). Ayrıca Mg'un yaklaşık 1/3'nün proteinlere bağlı olması nedeniyle protein kaybının fazla olduğu durumlarda da ekstrasellüler Mg düzeylerinde de azalma olacaktır.

Magnezyum eksikliği gelişen bir hastada şu sorulara yanıt verilmesi gerekir:

1. Magnezyum eksikliğin的原因 veya nedenleri nedir? Bu faktör ortadan kaldırılabilir mi? Ya da iyileştirilebilir mi?
2. Hasta magnezyum eksikliğine bağlı semptom veya bulgular gösteriyor mu?
3. Hastaya magnezyum desteği gerekiyor mu? Gerekiyor ise en iyi yol ve doz ne olmalıdır?

İlımlı ve hafif magnezyum düşüklüklerinde (serum Mg 1.2-1.7 mg/dl arasındaki) veya asemptomatik hipomagnezemili olgular diyet ve peroral (po) magnezyum ile tedavi edilebilir (10,11). Buna karşın ciddi hipomagnezemili (serum Mg düzeyi <1.2 mg/dl) veya semptomatik olgularda tedavi parenteral (pe) olarak yapılır (12). Herhangi bir magnezyum tedavisine başlanılmadan öncede hastada böbrek fonksiyonlarının normal olması gereklidir. Hipomagnezemi, potasyum veya kalsiyum eksikliği ile birlikte olduğu durumlarda yeterli magnezyum replasmanı yapılmadan potasyum veya kalsiyum eksikliğine ilişkin belirtiler düzeltilemez.

Kritik hastalarda serum Mg seviyesi mutlaka yakından izlenmelidir. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde uzun süre pe tedavi alan hastalarda bu konu çok daha önem kazanır. Eğer pe olarak verilmekte olan sıvılara magnezyum eklenmemiş ise hastalarda hipomagnezeminin ortaya çıkması kaçınılmazdır.

Loop grubu diüretiklerin kullanılmasına bağlı olarak da hipomagnezemi gelişebilir. Renal magnezyum kaybeden hastalarda, distal tubülüslerde Mg kaybını azaltıcı etkileri nedeniyle “amilorid ya da triamteren gibi”, potasyum tutan diüretikler tedavide kullanılabilir.

A) Peroral (po) magnezyum tedavisi: İlımlı ve hafif düzeydeki magnezyum eksikliklerinde (po) magnezyum tuzları ($MgCl_2$, MgO veya $Mg(OH)_2$) iki doz halinde 40-60 mEq/gün (480-720 mg/gün) verilmesi çoğu kez yeterlidir. Yüksek dozlarda magnezyum replasmanına bağlı olarak diyare gelişebilir, çoğu kez önemsizdir. Magnezyum glukonatın (1 gram magnezyum glukonat =58 mg Mg içerir) diyare yapıcı etkisinin daha az olduğu ileri sürülmektedir (13).

Malabsorbsiyonlu veya üriner magnezyum kaybının devamlı ve fazla olduğu durumlarda magnezyum replasman tedavisine sürekli olarak devam edilmelidir. Kronik böbrek yetmezlikli olgularda Mg'un absorbsiyonunda da bozukluk olacağı için po magnezyum ile birlikte aktif D-vitaminini kullanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Gıdalar içinde yeşil yapraklı sebzeler, ceviz, fındık, tahıllı gıdaların ve deniz ürünlerinin magnezyum içerikleri fazladır.

B) Parenteral (pe) magnezyum tedavisi: Ciddi hipomagnezemili olgularda tercih edilen tedavidir. Renal fonksiyonları normal olan ciddi hipomagnezemili erişkin bir olguda, %50'lik $MgSO_4$ serum fizyolojik veya dextrose içinde, intravenöz (iv) olarak 50-100 mEq/gün (2-4 mEq/saat dozunda) infüzyon şeklinde serum Mg düzeyi 2-3 mEq/L oluncaya kadar verilir. Genellikle iki gün süreyle 100 mEq/gün dozunda uygulanan tedavi yeterli olmaktadır (14). %50'lik 2mL $MgSO_4$ 8 mEq; 1gram $MgCl$ ise 10 mEq magnezyum içermektedir.

Bazı konvulsiyon ile birliktelik gösteren acil durumlarda 10-20 mEq $MgSO_4$ bolus tarzında yavaş bir şekilde iv olarak verildikten sonra infüzyon ile, 10-15 mEq/saat'te gidecek şekilde, tedaviye 1-2 saat devam edilir. Böbrek fonksiyonları normal

olan bir bireyde uygulanan bu tedavi ile ortalama 400 mEq/gün magnezyum renal yoldan ekskrete edilerek hipermagnezminin oluşması da önlenmiş olur. Ancak ılımlı renal yetmezlikli olgularda ise, idrar ile atılan magnezyum miktarının yeterli olmaması nedeniyle, hipermagneziminin gelişmemesi için serum Mg düzeylerinin sık aralıklarla izlenmesi gerekir.

MgSO₄'ın intramuskuler olarak kullanılması tercih edilmez, çünkü hem enjeksiyon yerinde ağrı yapar hem de etkin tedavinin sağlanması oldukça zordur. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için, tedavi sırasında günlük idrarla atılan magnezyum düzeylerinin (1mEq/l) yakından izlenmesi önerilmektedir.

Serbest SO₄ iyonları, kalsiyumun idrar ile atılımını arttırdığı için, özellikle hipokalemik olgularda magnezyum klorid veya magnezyum glukonat formlarının intravenöz olarak kullanılması daha uygun olabilir.

Bazı hipomagnezemili olgularda Mg tedavisine ilaveten kalsiyum, fosfat ve potasyumunda eklenmesi gerekir. Hipomagnezemi, vitamin-D eksikliği ile birliktelik gösterebilir. D vitamininin eksikliği için genellikle po veya pe, 25(OH)D verilmesi yeterlidir. Tedavide 1, 25(OH)₂D₃'nin kullanılması önerilmemektedir. Çünkü tedavide kalsitriolün kullanılmasına bağlı olarak, serum PTH düzeyinin baskılanması ve idrar ile magnezyumun atılımının artması sonucunda hipomagnezemi daha da kötüleştirecektir (15).

Magnezyum sülfat tedavisinin yan etkileri: Aşırı ve yüksek doz kullanımında gelişen hipermagnezemiye bağlı olarak; bradikardi, diplopi, kızarma (flushing) periferik vazodilatasyona bağlı olarak hipotansiyon, bulantı, nefes darlığı, konuşma zorluğu, kusma ve nöromusküler blokaj sonucunda derin tendon refleks kaybı, solunum depresyonu, kardiyak aritmi ve/veya arest görülebilir.

Magnezyum sülfat tedavisinin kontrendike olduğu durumlar: Kalp bloğu, böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <20 ml/dk), anuri, miyastenia gravis, magnezyum sülfata aşırı duyarlılık, ağır solunum depresyonu ve ağır hipotansiyonlu olgularda kullanılmamalıdır.

Magnezyum Sülfat ve İlaç Etkileşimleri

1. İntravenöz kalsiyum uygulaması magnezyumun etkisini antagonize etmektedir,
2. MgSO₄, merkezi sinir sistemi depresanlarının etkisini arttırabilir,
3. Digital kullanan hastalarda, özellikle kalsiyum içeren ilaçlar ile birlikte magnezyum verildiğinde kalp bloğu gelişme riskinde artış olur,
4. Nifedipin ile birlikte kullanıldıklarında ağır hipotansiyona neden olabilir.

Kaynaklar

1. Amit K.G, Shashank R.J. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *Journal of The Association of Physicians of India*. 2008;56: 613–621
2. Maria Laura De Feo. Magnesium disorders:clinical experience and review of the literature. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*. 2009; 6(3): 220–222
3. Hurcombe SDA, Toribio RE, Slovis NB.,Calcium Regulating Hormones and Serum Calcium and Magnesium Concentrations in Septic and Critically Ill Foals and their Association with Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.2009;23:335-343
4. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11: 403–410
5. Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lapus MG, Hanigan MH. Metabolism of Cisplatin to a nephro-toxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1–10
6. Moe SM. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(1): 213–218
7. David R. Mouw, Robyn A. Latessa, What are the causes of hypomagnesemia? *The Journal of Family Practice*. 2005; 54:172–176
8. Cundt T, Dissanyake A, Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clinical Endocrinology*. 2008; 69: 338–341
9. Shoback D., Sellmeyer D and Bikle D.D Metabolic Bone Disease. in Gardner DG & Shoback D, editors, *Greenspan's Basic &Clinical Endocrinology*. 8th Edition The McGraw-Hill Companies.2007; 281–345
10. Augus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:1616- 1622.
11. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium depletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med*. 1992;152:40-45.
12. Maria Paz Escuela, Manuel Guerra, José M. Añón, Vicente Martínez-Vizcaino, María Dolores Zapatero,Angel García-Jalón, Sebastian Celaya. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Medical Care*. 2005; 31:151–156
13. Al-Ghamdi SMG, Cameron EC, Magnesium deficiency: Pathophysiology and clinical overview. *Am J Kid Dis* 1994;24:737-752.
14. Rude RK, Singer FR, Magnesium deficiency and excess. *Annu Rev Med* 1981;32: 245-259
15. Sutton RAL, Walker VR., Chronic hypomagnesemia caused by cisplatin: Effect of calcitriol. *J Lab Clin Med* 1991;117:40-43

HİPERMAGNEZEMİ

Dr. Cavit Çulha

Magnezyum, kalsiyum gibi özellikle nöromusküler fonksiyonda önemli bir fizyolojik rol oynarken ayrıca kemğin mineral fazının da bir komponentidir. İntrasellüler magnezyum, ATP ve çeşitli enzimler ve transportırlar için bir kofaktör olarak normal enerji metabolizması için önemlidir (1). Serumda magnezyum konsantrasyonu 0.7-1.0 mmol/L (1.5-2.0 mEq/L; 1.7-2.4 mg/dl) arasında devam ettirilir. 25 g (1000 mmol) total vücut magnezyumunun yarısı kemikte yerleşiktir. İskelet dışı magnezyumun hemen tümü hücreler içinde bulunur. Ekstrasellüler sıvıda vücut magnezyumunun sadece %1'i bulunur. Diyet magnezyum muhtevası normal olarak 6-15 mmol/gün (140-360 mg/gün) arasındadır ve onun %30-40'ı başlıca jejunum ve ileumda absorbe edilir. Üriner magnezyum ekskresyonu normalde net intestinal absorpsiyona uyar ve yaklaşık 4 mmol/gün (100 mg/gün) dür. Serum magnezyum konsantrasyonunun regülasyonu, başlıca renal magnezyum reabsorpsiyonunun kontrolüyle başarılır (2). Filtre edilen magnezyumun çok büyük kısmı, proksimal tubulden ziyade, Henle'nin çıkan kalın kolunun kortikal tarafında reabsorbe edilir (% 50-60'ı) (3). Hipermagnezemi, loop magnezyum transportunu inhibe eder (böylece magnezyumun üriner ekskresyonunu artırır) (4). Normal böbrekler magnezyumun büyük miktarlarını (250 mmol/gün) ekskrete edebildiğinden, renal yetersizliğin yokluğunda hipermagnezemi nadiren görülür (2).

Hipermagnezemi Sebepleri

Hipermagnezemi; primer olarak iki durumda, renal fonksiyon yetersiz olduğunda ve /veya büyük bir magnezyum yükü i.v, oral veya enema olarak verildiğinde görülür (3). Genellikle gastrointestinal yolla masif

ekzojen magnezyum maruziyeti renal ekskresyon kapasitesini aşabilir ve yaşamı tehdit edici hipermağnezemiye yol açabilir (2). Magnezyum artışı, laksatif-purgatif veya antiasitler olarak verilen oral magnezyum tuzlarının büyük miktarlarının alımından veya travma, sepsis, kardiyopulmoner arrest, yanıklar veya şoklu hastalarda aşırı yumuşak doku iskemisi veya nekrozundan oluşabilir. Magnezyum tuzlarının parenteral verilmesinden de hipermağnezemi, oluşabilir. Parenteral magnezyum, ciddi preeklampsi veya eklampsili hamile kadınlarda nöromusküler eksitabiliteyi azaltmak için yaygın olarak kullanılır. Laksatifler olarak oral magnezyum preparatlarının kullanımı, eğer absorpsiyon intestinal ileus, obstruksiyon veya perforasyon la artırılırsa hipermağnezemiye yol açabilir (1,2) (Tablo 1). Sonuç olarak bu ilaçlar renal yetmezlikte kontrendikedir. Hipermağnezemi, genellikle renal yetersizlik ortamında hospitalize hastaların % 10-15 inde görülebilir. Magnezyum absorpsiyonunu artırabilen gastrointestinal bozukluklar (aktif ülser hastalığı, gastrit, kolit) ın varlığında plazma magnezyum konsantrasyonunda bir yükselme olması daha muhtemeldir (3). Hastaneye kabullerin incelendiği retrospektif bir çalışmada, 5 yıllık bir peryotta 8 olguda ciddi hipermağnezemi (plazma magnezyum konsantrasyonu > 2.5 mmol/L) görüldü (5). Bu hastalar bir laksatif veya antiasit olarak normal miktarlarda magnezyum alan yaşlı kişilerdi, anlamlı renal yetersizliğe sahip değillerdi, fakat aktif gastrointestinal hastalığa sahiplerdi.

Tablo 1. Hipermağnezemi sebepleri (2)

Yetersiz magnezyum ekskresyonu
Renal yetersizlik
Familial hipokalsiürik hiperkalsemi
Aşırı magnezyum alımı
Laksatif – purgatif ilaçlar
Magnezyum alımını takiben intestinal obstruksiyon / perforasyon
Parenteral magnezyum verilmesi
Magnezyumdan zengin ürolojik yıkama solüsyonları
Yumuşak dokulardan hızlı magnezyum mobilizasyonu
Travma
Aşırı yanıklar
Şok, sepsis
Post kardiyak arrest
Diğer bozukluklar
Adrenal yetersizlik
Hipotiroidizm
Hipotermi

Magnezyum enemaları: Bir magnezyum enemasını takiben önemli miktarda magnezyum kalın barsaktan absorbe edilebilir. Normal olgularda

örneğin, rektum için 400-800 mmol magnezyum sülfat plazma magnezyum konsantrasyonunu 3-8 mmol/L ye kadar yükseltebilir. Renal yetersizlikli hastalarda bir magnezyum enema verilmesi fatal olabilir (6).

Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Magnezyum hem ekstrasellüler ve hemde intrasellüler etkili bir kalsiyum kanal blokeridir (7). Daha önce de bildirildiği gibi normal plazma magnezyum konsantrasyonu 0.7 – 1 mmol/L arasındadır. Örneğin; son dönem böbrek yetersizlikli bir hasta 1-1.5 mmol/L lik plazma magnezyum konsantrasyonuna sahiptir. Renal yetmezlik ve magnezyum verilimi olmadan hipermagnezemi nadir olsa da magnezyumdaki yükselme genellikle hafiftir (>1.5 mmol/L) ve hasta asemptomatiktir. Semptom ve işaretler, genellikle serum magnezyum seviyesi 2 mmol/L yi aşmaksızın görülmez. Plazma magnezyum konsantrasyonu 2 mmol/L yi geçtiğinde 3 tip semptom görülebilir:

- Nöromusküler semptomlar
- Kardiyovasküler semptomlar
- Hipokalsemi

Magnezyum seviyesi ve hipermagnezemi semptomları arasında uygun bir korelasyon vardır (8):

Plazma magnezyum konsantrasyonu 2-3 mmol/L arasında olduğunda; bulantı, yüzde kızarıklık, baş ağrısı, letharji, uyuşukluk ve tendon reflekslerinde azalma.

Plazma magnezyum konsantrasyonu 3-5 mmol/L arasında olduğunda; somnolans, hipokalsemi, derin tendon reflekslerinin yokluğu, hipotansiyon, bradikardi ve EKG değişiklikleri (PR, QRS ve QTc intervallerinde uzama),

Plazma magnezyum konsantrasyonu 5 mmol/L üzerinde olduğunda; kas paralizisi, solunum paralizisi, komplet kalp bloğu ve kardiyak arrest (çoğu olguda solunum yetersizliği kardiyak kollapsa öncülük eder) görülmektedir (7).

Hipermagnezeminin en yaygın klinik belirtileri, vazodilatasyon ve nöromusküler geçişin hem pre ve hemde postsinaptik inhibisyonuyla ilgili olabilen nöromusküler blokajdır. Hipotansiyon sıklıkla pressörlere ve volüm ekspansiyonuna dirençlidir, progresif (ilerleyici) hipermagnezeminin en erken bulgularından biri olabilir. Gastrointestinal hipomotilite veya ileus olağandır. Yüzde kızarıklık ve pupil dilatasyonu gözlenebilir. Hipotansiyon, paradoksal relatif bradikardi ile komplike olabilir, ve sonunda 7.5 mmol/L civarında serum konsantrasyonlarıyla asistoli görülebilir (1,2,7). Hipermagnezemi, kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) yoluyla etki ederek, hem paratiroid supresyonuna ve hemde Henle loopunun çıkan kalın kolunun kortikal (cTAL) bölümünün yetersiz kalsiyum reabsorbsiyonuna bağlı, hipokalsemi ve hiperkalsemiye sebep olur (1,2,7). Plazma kalsiyum konsantrasyonunda düşme genellikle geçicidir ve semptom oluşturmaz (7).

Tedavi

Semptomatik hipermağnezemi olgularının çok büyük kısmı izleyerek önlenebilir.

Renal yetersizlikli hastalar magnezyum ihtiva eden medikasyonlar almamalıdır ve herhangi bir sebep için parenteral magnezyum alan hastalar dikkatli ve sık olarak kontrol edilmelidirler. Eğer renal fonksiyon normalse, magnezyum tedavisinin kesilmesi normal magnezyum seviyelerinin derhal düzelmesine izin verecektir (3).

Hipermağnezeminin başarılı tedavisi genellikle, magnezyum kaynaklarının belirlenmesini ve kesilmesini, ve ekstrasellüler sıvıdan magnezyum klirensini artıracak önlemlerin alınmasını kapsar. Magnezyumsuz laksatif-purgatif veya enemaların kullanılması, gastrointestinal traktusdan alınan magnezyumun temizlenmesinde yardımcı olabilir. Eğer uygunsa güçlü i.v hidrasyon yapılmalıdır (1,2). Renal fonksiyon bozukluğunda, peritoneal veya hemodiyaliz plazma magnezyum konsantrasyonunu etkili biçimde düşürecek (9). Hemodiyaliz daha hızlı etkilidir ve anlamlı renal yetersizlikli hastalarda gerekebilir. Dializin her bir formunu hazırlamak en az bir saat zaman alır. Ciddi semptomları olan bir hastada magnezyumun toksik etkilerini daha hızlı döndürmek gerektiğinde i.v kalsiyum bir magnezyum antagonisti olarak verilebilir. 1-2 saatte, 100-200 mg dozlarda i.v infüzyonla verilen kalsiyumun, hipermağnezeminin bulgu ve semptomlarında geçici bir düzelme sağladığı bildirilmiştir (1,2).

Kaynaklar

1. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg M. Hormones and disorders of mineral metabolism. In Williams Textbook of Endocrinology. Eds: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Chapter 27, 11th ed. Saunders, Philadelphia 2008;1203-1268.
2. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In Harrison's Endocrinology. Eds: Jameson JL. Chapter 25, 2nd ed. McGraw Hill. New York, 2010:388-405.
3. Agus ZS. Causes and treatment of hypermagnesemia. Section ed: Goldfarb S. UpToDate 2011. www.uptodate.com
4. Agus ZS. Regulation of magnesium balance. Section ed: Goldfarb S. UpToDate 2011. www.uptodate.com
5. Clark BA, Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. Am J Nephrol 1992;12: 336
6. Schelling JR. Fatal hypermagnesemia. Clin Nephrol 2000;53: 61.
7. Agus ZS. Symptoms of hypermagnesemia. Section ed: Goldfarb S. UpToDate 2011. www.uptodate.com
8. Onishi S, Yoshino S. Cathartic-induced fatal hypermagnesemia in the elderly. Case report. The Japanese Society of Internal Medicine, 2006, 2007-2010
9. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. NIH Public Access, Prim Care 2008;35: 215-234.

KEMİK BİYOLOJİSİ

Dr. Tümay Sözen

Genel Bilgiler

İskeletimizi oluşturan kemiklerin görevleri vücudu taşımak, iç organları korumak, hareket için kasların bağlantılarını sağlamak, kan yapımı için alan sağlamak ve mineraller için depo oluşturmaktır. İskelet kemik hareketlerinin çabuk olması için hafif, ağırlık taşıyabilmesi için güçlü ve kuvvetli, ağırlık taşırken eğilmemesi, yer çekimine karşı gelebilmesi için sert - katı, çarpmaların yarattığı yüklenmelerin verdiği enerjiyi absorbe ederek deforme olabilecek esneklikte, veya kırılarak bu enerjiyi salıverecek şekilde katılık gösteren, hafiflikle - ağırlık arasında uzlaşma yaratacak özelliklere sahiptir.

Kemikler vücudun hareketi ve iç organların korunması amaçlarına hizmet eden vücudun homeostatik fonksiyonlar için gerekli Ca, Mg, P, Na ve diğer iyonlar için bir depo görevi gören ve hematopoiezisin yapıldığı yerdir, ayrıca hematopoiezisin yürütülmesinde immun sistem ile bir köprü görevi görür (1,2) Statik olmayıp, dinamik olan bir dokudur ve yaşam boyunca sürekli olarak yenilenir. Kemik oldukça fazla kanlanan bir dokudur ve kardiyak outputun %10'unu kullanır ,

Kemik yapısı ve fonksiyonları nedeniyle, çok eski yıllardan beri bir çok bilim adamının dikkatlerini çekmiş olan bir dokudur. Galileo, zamanında kemiğin şekil ve içsel yapısının, normal fonksiyonu ile oluşan mekanik yüklerden etkilendiğini ileri sürmüştür. Gerçekten de bu yapı ve fonksiyon ilişkisinin devamlılığı için kemik dokusu sürekli yeniden yapılanmaya uğramakta ve bunun için devamlı yıkılıp yapılmaktadır. Yıkımı yapan osteoklastlarla, kemiği yapan osteblastlar arasında hücresel ilişki "Coupling" eşleşme diye bilinir. Bu ifade ile anlaşılması gereken kemiğin yıkımını

üstelenmiş osteoklastların fonksiyon artışı hemen kemik yapımını sağlayan osteoblastların aktivasyonlarını yaratır yada tam tersine birinin fonksiyon azalması diğerinde fonksiyonlarını etkiler. Yaşlanma ile, vücutta değişen çeşitli fonksiyonlar (hormonal, işlevsel vs) yeniden yapılanma sürecinde yıkımın, yapım önüne geçmesine neden olur ve kemik giderek daha fazla kaybedilir. Bu negatif denge osteopeni veya osteoporoza neden olarak kemikleri kırılmaya yatkın hale getirir. Bununla beraber, normal şartlarda yeniden yapılanma, iskeletin mekanik ihtiyaçlarının az olduğu alanlarda, kemik kütlesini azaltacak şekilde ayarlanırken, tekrarlanan mekanik ihtiyaçların fazla olduğu alanlarda, kemiğin kütlesini artırır. Kemiğin yok edilmesi ve yerine konmasında sadece mekanik güçler değil, kalsiyum ve magnezyum vs gibi kemik elementlerine vücudun duyduğu sistemik ihtiyaçlar da etkili olur ve vücutta bu düzenlemeler, bazen iskeletin bütünlüğü için zararlı olabilir.

Kemiğin Organizasyonu ve Kompozisyonu

İskelet 2 kısımdan oluşur:

Aksiyal iskelet (kafa ve gövdedeki kemikler)

Apandiküler iskelet (pelvis ve ekstremitelerdeki kemikler)

Kemikler yapılarına ve bulundukları bölgelere göre, kortikal ve trabeküler kemik diye ikiye ayrılır. Kortikal kemik uzun kemiklerin gövdesini ve bütün kemiklerin dış yüzeyini kaplar. Trabeküler kemik, kemiklerin iç kısımlarını oluşturur. Vücuttaki kemiklerin kütle olarak %80'i kortikal kemik, %20'si ise trabeküler kemiktir. Bu farklı dokuların yüzey alanları da farklıdır örneğin, trabeküler kemiğin yüzey alanı %80 iken, kortikal kemik yüzey alanı sadece %20 dir. Kortikal kemikle, trabeküler kemiğin yeniden yapılanmaya verdikleri cevaplarda farklıdır diğer bir deyişle yapılanım hızları da (turn-over=döngü) farklı olup sırasıyla %25 ile %3 şeklindedir.

Kemik büyümesi bebeklikten itibaren başlar ve erişkin yaşlara kadar devam eder. Bu devrede kemiklerin şekil ve boyutlarında değişiklik olur, buna kemiğin yapılanması (Modelling) denir. Kemikler erişkin boyutlara ulaşırlar ve şekillenirler. Daha sonraları kemik sağlığının idamesi için kemiğin devamlı yenilenmesi ve eskiyen kemiğin yerine yenisinin konması gerekmektedir, buna kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) denir

Kemiğin yapılanması (Modelling) süreci çocukluktan itibaren başlar kemik gelişir ve kemik kütlesi 12-15 yaşlarda doruk noktasına ulaşır Bu devrede kemiğin formasyonu çok fazladır özellikle ergenlik devresinde gonadal steroidlerin ve büyüme hormonun salgılarındaki artışlar kemik kütlesinin artmasına neden olur. Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler vardır. Hormonal durum (kadın, erkek), ırksal faktörler, genetik yatkınlıklar, pubertenin zamanı vs bireye ait faktörler, yanında egzersiz, gıdada kalsiyum alımı derecesi gibi çevresel faktörlerde önemlidir.

Kemiğin sellüler ve non sellüler komponentleri vardır Sellüler kısmı %2'si olup osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar oluşur. Kemik organik ve inorganik komponentlerden oluşmuştur Ağırlık olarak dokunun %60'ı inorganiktir, %8-10 kadarı su, geri kalanı ise organik maddelerdir. Hacim olarak bu oranlar sırasıyla %40, %25, %35'dir. Organik fazın ağırlık olarak %85- 90'ı Tip I Kollajendir ve geri kalan %10 u kalsiyum bağlayıcı osteokalsin, osteonectin osteopontin, albumin gibi trombospondin, osteopontin, ve fibronektin gibi hücre yapışma ve sinyalizasyon proteinlerinden (matriks GLA proteini ve biglikan ve dekortin gibi proteoglikanlardan) oluşur. Bu proteinlerin bazıları kollajen fibrillerini organize ederler, diğerleri mineralizasyonu ve mineral fazın matrikse bağlanmasını başlatırlar (3). Mineral faz hidroksiapatittir (Ca ve fosfat) bileşigidir Inorganik fazla saf olmayan hidroksiapatitden (HP), $(Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2)$, %22'si diğer minerallerden oluşmuştur (4)

Organik Faz

Kemiğin organik fazının, dokunun mekanik, biyokimyasal özelliklerini ve yapısını derinden etkileyen çeşitli fonksiyonları vardır. Büyüme faktörleri, sitokinler ve ekstrasellüler, osteonectin, osteopontin, kemik sialoprotein, osteokalsin, proteoglikanlar, diğer fosfoproteinler ve proteolipidler vs gibi matriks proteinleri kemiğin hacminde fazla bir yer işgal etmeselerde onun biyolojik fonksiyonlarına önemli katkılarda bulunurlar.

Tip I kollajen, eriyebilme özelliği çok az olan bir proteindir ve kemik organik fazı matriksinin önemli kısmını oluşturur. Tip I kollajen molekülü her biri 1000 amino asitten oluşan 3 polipeptid zinciri içerir. İkiisi identik olup alfa 1 zinciridir ve üçüncü zincir yapısal olarak benzer ama genetik olarak farklı olan alfa 2 zinciridir, bu zincirler hidroksiprolin ve diğer ionize artıklarla H^+ ile çapraz bağlanmalar yaparak 3'lü heliks oluştururlar, bu nedenle de kemik kollajen lifleri erimeye çok dirençlidir. Böylece çok sert bir çizgisel molekül oluşturur. Kollajen fibrilleri, demetler şeklinde kollajen lifini teşkil etmek üzere bir araya gelirler. Kollajen lifleri arasında boşluklar vardır, nonkollajen proteinler veya mineral birikimleri, bu boşluklarda bulunurlar ve bu alanlardan matriksin mineralizasyonunun başladığı düşünülmektedir.

Kemikte nonkollajen proteinlerden en çok bilineni Osteokalsin (kemik GLA proteini) olup, karboksi glutamik asit içeren bir proteindir. Osteokalsin nonkollajen proteinlerin %10-20 sini oluşturur Mineral faz ile yakından ilgilidir. Bu proteinin osteoklastları ve osteoklast öncül hücrelerini regüle ettiği sanılıyor. Ayrıca kemik formasyonunu mineral maturasyonunu inhibe etmektedir (5). Transforming Büyüme Faktörü (TGF), İnsülin benzeri Büyüme Faktörü (IGF) gibi büyüme faktörleri, osteoprotegerin (OPG), interferon, Tümör Nekrotizan Faktörler (TNFler) kemik morfogenetik proteinleri (BMP2-10) veya sitokinler de, kemik matriksinde çok az miktarlarda bulunurlar. Bu proteinlerin, kemik hücre değişimleri, aktivasyonu, büyüme ve kemik döngüsü üzerinde önemli etkileri vardır.

İnorganik Faz

Kemik minerali saf hidroksiapatit (HA) değildir, ufak plak şeklinde apatit kristalleri saf olmayıp, fosfat grupları yerine karbonat gibi maddeler de içerirler. Ayrıca kalsiyum yerine K, stronsiyum, Mg, Na, ve hidroksil grupları yerine flor, klor içerebilirler ve bu değişik maddeler apatitin kristalleşmesinde sorun yaratırlar ve eriyebilirliğini değiştirirler, oysa bu özellik mineral homeostazı ve kemik adaptasyonu için çok önemlidir (6). Kemikte mineral, sertlik ve gücü, kollajen ise kolay şekil alabilmeyi, dayanıklılığı temin eder. Mineral ve kollajen arasındaki ilişki tam anlaşılmamıştır, kemiğin mineral fazındaki HA kristallerinin boyutları ve dizimleri kemiğin yüklenmeye cevabında önemlidir.

Yeni oluşmuş kristaller ufak, eskiler daha büyüktür, normalde ufak ve büyükler karışım halindedir. Tek tip kristal bulunması kemik rezistansını azaltır, kırılabilirlik yaratır. Yaşlanma ile kristaller daha büyür. Ayrıca mineral kristallerinin dizilim şekilleri ve yönleri kemiğin fonksiyonuna göre değişiktir, ve aynı kemiğin çarpmaya meyilli bölgelerinde farklı, diğer bölgelerinde farklı olabilir. Kemik mineral kristallerinin boyutları ve kristalleşme durumları çeşitli hastalıklarda ve tedavilerde değişime uğrarlar, örneğin Paget hastalığında boyutları azalır, osteopetroziste ve bisfosfonat tedavisinde ise artar

Kemiğin Hücreleri

Kemik metabolizması, çeşitli mekanik, elektriksel, kimyasal, manyetik olabilen çevresel sinyallerle regule edilir. Kemiğin hücresel kompartmanı, bu çevresel sinyallere kemiğin formasyonu ile, eski kemiğin lokal resorpsiyonu arasındaki dengeleri değiştirerek cevap verirler.

Kemiğin homeostazı ile ilgili 3 tip hücre vardır:

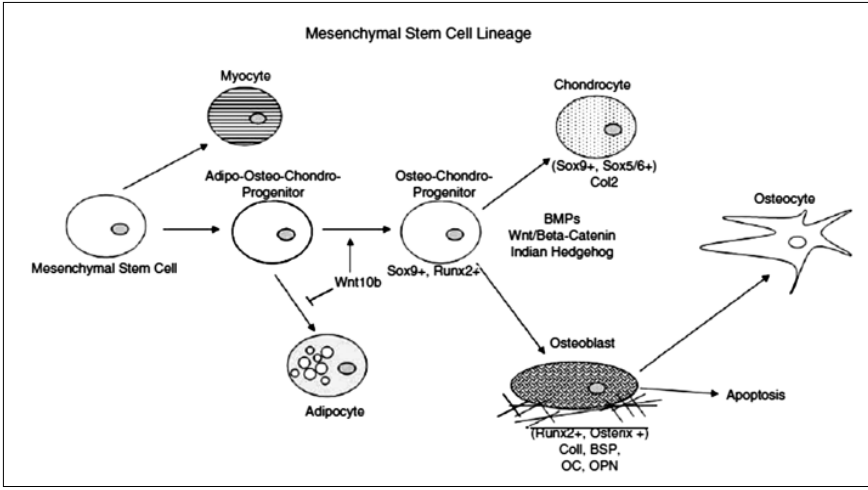
Osteoblastlar

Osteoklastlar

Osteositler

Osteoblastlar: Embryonik ve postnatal kemik formasyonu ile ilgili olup, mezankimal orijinlidirler (Şekil 1). Osteoblastlar kemik matriksinin Tip I kollajenini ve bazı nonkollajen proteinleri sentez ve sekrete ederler. Bu kollajen matrikse, osteoid adı verilir ve olgun kemiğin oluşumu için gerekli mineralizasyon için adeta bir kalıp görevi görür. Kemik formasyonu yanında osteoblastlar, monosit kökenden gelen hücrelerin olgun osteoklastlara dönmesi için gerekli bazı maddeleri salgılayarak, kemik rezorpsiyonunu uyardıkları gibi, osteoidi parçalayacak nötral proteazlar salgırlar ve osteoklast kaynaklı yeniden yapılanmayı yapacak osteoklastlar için kemik yüzeyini hazırlarlar.

Osteositler: Kemikteki diğer mezankimal kaynaklı hücreler osteositlerdir, esas olarak mekanosensöriyel hücreler olup, Ca homeostazı ile de yakından



Şekil 1: Mezenkimal kaynaklı Matriksi oluşturan Osteoblast ve Osteosit oluşumu.
Fundamentals of Osteoporosis den alınmıştır (11)

ilgilidirler. Bir tip osteoblast olup, bazı transkripsiyon faktörlerinin etkisi ile osteosit olarak gelişirler. Osteositler apoptozdan kurtulmuş hücrelerdir ve matriks moleküllerini sentez etme kapasitelerini azaltmış ve sonunda kemik matriksi içine hapsolmuş durumda bulunurlar. Önemli bir karakteristikleri, oldukça uzun uzantıları ile kemiğin lakuno-kanaliküler sistemine uzanmalarıdır. Osteositler memelilerin kemiklerinde en bol miktarda bulunan hücrelerdir, kemik hücrelerinin %95'ini oluştururlar, diğer hücrelerle ve özellikle 3 aylık yaşamları olan osteoblastlarla kıyaslandığında, daha uzun yaşarlar, yaşam süreçlerinin 25 yıla kadar ulaştığı sanılıyor, komşu osteositler, yüzeyde yerleşmiş osteoblastlarla ve birbirleriyle uzantıları sayesinde, yaygın bir iletişim ağına sahiptirler. Osteositlerdeki bu uzantılar, kimyasal ve mekanik sinyallerin bu ağ içinde çeşitli yöntemlerle iletilmesiyle, kemik homeostazisini sağlarlar (7,8).

Osteoklastlar: Kemiğin formasyonu, mezankimal kaynaklı osteoblastlar ve yeniden yapılanma olayı ise hematopoietik kaynaklı osteoklastlar tarafından yapılmaktadır. (9,10) osteoklastlar kemik homeostazında, devamlı yeniden yapılanma, yeniden şekillenme de etkin rol oynarlar. Bu olay insanlarda her yıl kemiğin %4-10'unun yenilenmesine neden olur. Bu yeniden yapılanma sırasında Ca homeostazisini de temin ederler. Histolojik olarak osteoklastlar, klasik olarak kortikal kemiği kesen konisel bölgelerde, trabeküler kemiğin ise Howship lakunası denilen yeniden yapılanmaya gidecek yüzeyinde bulunurlar. Çok çekirdekli büyük hücrelerdir, mononükleer hücrelerden kaynaklanmışlardır (8-10) Kemiği rezorbe etmek için yeni oluşmuş osteoklastlar polarize hale gelirler ve fırırlı bir membran oluştururlar ve bu membran ile kemik matriksine sıkı olarak yapışır

verirler, böylece mineralize kemik ortaya çıktığı için yeniden yapılanma başlatılabilir. Trabeküler kemikte osteoklastlar terminal boşluğun 2/3'ü derinliğinde bir boşluk yaratmak üzere aşındırırlar. Oluşan kavitenin geri kalanı mononükleer hücreler tarafından daha yavaş olarak oyulur. Geri dönüşüm safhası, rezorpsiyonun tamamlanması ile kemik formasyonunun başlaması arasında geçen zamandır normal şartlarda 1-2 hafta devam eder. Osteoblastlar orada yeni kemik yapımına başlayarak, bu şekilde kaviteyi doldurmaya çalışırlar, zaman içinde mevcut birçok faktörün etkisi ile rezorpsiyon formasyonun önüne geçerse o zaman kavitenin tamamını doldurmada sorunlar yaşanmaya başlandığından kemik kütlesinde azalmalar meydana gelerek kemiki kırılgan hale gelir (13).

Kaynaklar

1. BabI A. and EinhornT. A., Polypeptide factors regulating osteogenesis and bone marrow repair. *J Cell Biochem*1994;55,358–365
2. Wein MN, Jones DC, Glimcher LH. Turning down the system: Counter-regulatory mechanisms in bone and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2005; 208, 66-79
3. Gong JK, ArnoldJS, and CohnSH. Composition of trabecular and cortical bone. *Anat Rec* 1964;149, 325–332
4. EinhornTA. Bone metabolism and metabolic bone disease. In *Orthopaedic Knowledge Update 4 Home Study Syllabus* (J. W. Frymoyer, ed.). Am Acad Orthop Surg., Rosemont1994;69–88
5. Boskey AL, Gadaleta S,Gundberg C, DotySB, DuckyPand,Karsenty G, Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone* 1998;23, 187–196
6. McConnell D, The crystal structure of bone. *Clin Orthop* 1962; 23,253–268
7. TateM, Adamson JrTA, BauerTW. Cells in focus.The osteocyte. *IJBCB*. 2004; 36, 1-8
8. Franz-Odena TAl, Hall BK., and Witten PE, Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn* 2006; 235:176-190
9. Quinn JM. and Gillespie MT. Modulation of osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328, 739–745
10. Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, AbeE, and . Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *JBone Miner Res* 2003;18, 599-609
11. Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA. The Bone Organ System:Form and Function. in *Fundamentals of Osteoporosis* eds. R Marcus, D Feldman, DA Nelson CJ Rosen. Academic Press Elsevier Inc 2010 vol 1, s12
12. Parfitt AM, Bone remodeling. *Henry Ford Hosp Med J* 1988; 36,143-144
13. Parfitt AM.The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int* 1984; 36 (Suppl 1), S 37–45

KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayhan Karakoç

Osteoporoz tanısı henüz kırık gelişmeden dual x-ray absorpsiyometri (DXA) ile konulabilmektedir. DXA sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedavi başlama kararında, tedavi monitorizasyonunda da faydalıdır. Düşük kemik mineral yoğunluğu düşük kemik kütlesini göstermektedir. KMY ile kırık arasında kuvvetli ters bir ilişki mevcuttur. Düşük KMY, kırığı olmayan kadınlarda kırık riskinin en önemli belirleyicisi ise de, kırık oluşumunu etkileyen başka kişisel ve çevresel faktörler nedeniyle değişik KMY düzeylerinde kırık gelişebilir.

KMY Endikasyonları

1. ≥ 65 y bütün kadınlar ve ≥ 70 y bütün erkekler
2. Kırık için risk faktörü taşıyan 50-64 y kadın ve erkekler;
 - >40 y'da frajilite kırığı
 - En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı
 - Sigara
 - Artmış alkol tüketimi
 - Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) veya majör kilo kaybı
 - Romatoid artrit
 - Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
 - Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü (aromataz inhibitörleri vb)
 - Direkt grafilerde kırık varlığı

3. <50y kadın ve erkekler için;
 - En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison veya eşdeğeri steroid kullanımı
 - Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü (aromataz inhibitörleri vb)
 - Hipogonadizm veya prematür menopoza (<45y)
 - Malabsorbsiyon sendromu
 - Primer hiperparatiroidizm varlığı
 - Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
4. Sekonder Osteoporoz

DXA ile KMY ölçümü yapılabilecek anatomik bölgeler

- Femur boynu
- L1-L4 vertebrae
Anteroposterior
Lateral (Rezolüsyon düşük, hafif vertebra kırıklarının değerlendirilmesinde yararlı)
- Ön kol (ciddi obezite, hiperparatiroidizm, kalça-vertebradan ölçüm yapılamayan durumlar)

DXA ile KMY ölçümünün yorumlanması

DXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu ölçülmektedir (g/cm^2). Fakat DXA sonuçları yorumlanırken bu ölçümler değil, T ve Z skorları kullanılır.

T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifadesidir. Örneğin T skoru-1 olan hastanın KMY ölçümü genç erişkinlerin ortalamasının 1 standart sapma altındadır. Farklı cinsiyetler ve farklı ırklar için ortalama referans değerleri farklıdır.

Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifadesidir.

DXA ile femur, önkol veya vertebradan yapılan ölçümlerin T skoru sonuçlarına göre kemik yoğunluğunu aşağıdaki gibi sınıflamıştır;

	T-skoru
Normal	-1.0 ve üstü
Osteopeni(düşük kemik kütlesi)	-1.0 ve .2.5 arasında
Osteoporoz	-2.5 altı
Ciddi osteoporoz	-2.5 ve altı + Fajilite kırığı varlığı

Osteoporoz tanısı için femur boynu değerleri kullanılmalıdır. Ancak L1-L4 vertebra ve total femur kullanılabilir, vertebra ölçümleri yorumlanırken en az iki vertebra kullanılmalı, tek vertebraya göre tanı konulmamalıdır. Femur ölçümleri yorumlanırken ise Ward alanı ve trochanter ölçümleri

tanıda gözönünde bulundurulmamalıdır. Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda Z skoru değerlendirilir. Buna göre Z skoru -2 ve altı ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2'nin üstünde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden bahsedilir. Bu grup hastalarda DXA osteoporoz tanısı koymak için tek başına yeterli değildir.

DXA standardizasyonu için kalibrasyon kuralları ve sıklığı

Farklı üreticiler tarafından geliştirilen DXA cihazlarında farklı teknolojiler kullanılmaktadır, bu nedenle iki farklı cihazda yapılan ölçümler çapraz kalibrasyon (cross calibration) yapılmadan karşılaştırılmamalıdır.

Kalibrasyon için daha sık önerilmedikçe en az haftada bir “fantom” çekimler yapılmalıdır.

En az önemli değişim (least significant change) katsayısının hesaplanması

Her DXA ölçümü, cihaz, teknisyen ve hastadan kaynaklanan tutarsızlıklar içerir. Bu nedenle monitorizasyon yapmak isteyen her merkez her ölçüm için kesinlik hatasını ve bu hatadan hesaplanan en az önemli değişim (least significant change) katsayısını bilmelidir. KMY'de LSC'den fazla değişim varsa bu istatistiksel olarak anlamlıdır.

15 hastaya 3 kez veya 30 hastaya 2 kez repozisyon yapılarak çekim yapılır. Her hasta için standart deviasyon hesaplanır. Bu ortalama standart deviasyonun kare kökü kullanılarak kesinlik hatası “presicion error”, bu hatadan da LSC hesaplanır. (presicion errorx2.77) Tipik olarak bu değer L1-L4 için %3-4, total proksimal femur için ise %4-5'dir.

Precision error için önerilen aralık

Total kalça için: %0,8-1.69 pe vertebra için %1-1,2 femur boynu içi %1,11-2,2 ve trokanter için %1,16-1,5 olmalıdır.

KMY ölçüm sıklığı

Postmenopozal kadın ve sekonder osteoporozu olmayan yaşlı erkekler 1-2 yılda bir, steroid kullanan veya sekonder osteoporozu olanlar 6 ay-12 ayda bir taranmalıdır. Monitorizasyon yapılırken DXA sonuçlarının karşılaştırılması için T skoru değil g/cm² ölçümleri kullanılmalıdır. Bu değerler için LSC'den fazla değişim var ise anlamlıdır.

Kaynaklar

1. ISCD 2007 Official Position Guideline
2. National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, 2010
3. UpToDate version 19.1, 2011
4. 2010 Clinical Practice Guidelines for The Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada in Canada
5. Dasher LG, Newton CD. Dual X-ray Absorptiometry in Today's Clinical Practice, Radiology Clinics of North America, 48(3),2011
6. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2010

PREMENOPOZAL OSTEOPOROZ

Dr. Fırat Bayraktar

Premenopozal osteoporoz, menopoz öncesi kadınlarda görülen osteoporoz olgularını içermektedir. Bu grup kendi içinde homojen değildir. Bir yanda bu dönem kadınlardaki sekonder osteoporoz olgularını, idiopatik osteoporoz olgularını veya gebelikle ilgili osteoporoz gibi özel hasta gruplarını kapsamaktadır. Bu bölümde premenopozal osteoporozun genel yaklaşımı, bu grup hastalardaki sekonder osteoporoz nedenlerini ve genel tanı yaklaşımını ve en sonunda da genel tedavi yaklaşımı ana hatlarıyla ele alınmıştır.

Premenopozal kadınlardaki düşük kemik kütlesi ya düşük doruk kemik kütlesi nedeniyle, ya doruk kemik kütlesi oluştuktan sonra meydana gelen kayıplarla veya her ikisinin kombinasyonu ile oluşmaktadır (1). Doruk kemik kütlesi önemli ölçüde (%80) genetik olarak belirlenmekle birlikte, yaşam tarzı, genetik etmenlerin etkisine ek olarak artırıcı katkıda bulunabilmektedir. Vücut ağırlığı, fiziksel aktivite ve normal pubertal gelişim doruk kemik kütlesinin bağımsız belirleyicileri arasında sayılmaktadır. Kalsiyum, D vitamini ve normal pubertal gelişme sadece doruk kemik kütlesinin değil, ayrıca kemik gücünün önemli belirleyicilerindendir ve bunlar optimal düzeyde olduğunda, genetik potansiyelin tamamına ulaşılmasına yardımcı ederler (2-5). Doruk kemik kütlesi Gaussian bir dağılım gösterir ve bu nedenle, kadınların %2-14'ü ortalamanın 1-2 SD altında değerlere sahiptir. Premenopozal kadınların bu değerlere sahip olması, bu kadınların artmış kemik kırık riskine sahip oldukları anlamına gelmemektedir. Çünkü, azalmış kemik kütlesi ile kırık arasındaki korelasyon, postmenopozal kadınlarda olduğu kadar iyi değildir.

Premenopozal Osteoporoz Tanımı

Premenopozal osteoporozun tanısı, düşük travmalı kırık varlığı temelinde konur. Bununla birlikte, premenopozal kadınlardaki osteoporozun tanımı konusunda fikir birliği yoktur. Postmenopozal kadınlarda kırık yoksa bile, kemik mineral yoğunluk ölçümündeki T skorları temelinde tanı konulabilmekteyken, WHO aynı kriterlerin premenopozal kadınlara uygulanmasını uygun görmemiştir. Bununla birlikte, bu kadınlar normal, osteopenik veya osteoporotik olarak gruplandırılmamaktadır. Öte yandan T skorları ile kırık riski arasındaki ilişki premenopozal kadınlarda, postmenopozal kadınlara göre daha az belirgindir. Bu nedenle premenopozal kadınlarda tanı koymakta biraz daha konservatif bir yaklaşımı benimsemek ve böylece istenmeyen tedavilerden korunmak daha doğru olacaktır. Eğer premenopozal kadında KMY temelli bir tanı yaklaşımı uygulanacaksa, International Society for Clinical Densitometry'nin önerisi, Z skorunu kullanmak şeklindedir (6). Bu yaklaşıma göre, Z skoru -2 veya daha düşük olan kadınlar "yaşı için beklenen değerden daha düşük kemik yoğunluğu değerine sahip" olarak yorumlanabilirken, Z skoru -2 den yüksek olanlar "yaşı için beklenen kemik yoğunluk değerine sahip" olarak değerlendirilir. Bu yaş grubu kadınlarda osteopeni tanımını kullanmaktan kaçınmak gerekir. ***Tanı, düşük travma kırığı ile birlikteki düşük KMY değerleriyle konulmalıdır.*** KMY yorumlanırken, vücut yapısı ve hasta boyunun dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) ölçümlerini etkileyebileceği konusu da dikkate alınmalıdır. Kısa boylu kişilerde gerçek volümetrik kemik yoğunluğunun daha düşük olarak ölçüldüğü hatırlanmalıdır.

Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Düşük KMY değerine sahip premenopozal kadındaki kırık riski, düşük KMY değerine sahip daha yaşlı kadınlardakinden daha düşüktür. Çünkü postmenopozal kadınla kıyaslandığında, premenopozal bir kadının estrogeni yeterli olup, daha büyük kas kütesine, daha kalın kortekse, normal trabeküler bağlantılara, daha düşük kemik turnoverine ve daha düşük düşme riskine sahiptir. Bu nedenlerle düşük Z skoruna (örneğin -2) sahip bir kadında kısa süreli kemik kırık riski düşüktür. Başka risk faktörleri de eklenirse bu risk artabilir.

Düşük KMY değerine sahip bir premenopozal kadında düşük travmalı kırık veya stres kırığı oluşma ihtimali, normal KMY değerine sahip aynı yaşta kadına göre daha fazladır. Fakat yukarıda da belirtildiği gibi KMY-kırık riski ilişkisi daha zayıftır. Bu hastalarda osteoporoz tanısı, minimal travmalı kırık ve düşük KMY birlikteliğinde konmalıdır.

Premenopozal Kadının Değerlendirilmesi

Premenopozal osteoporotik kadınlar değerlendirilirken, ilk olarak sekonder osteoporoz nedenlerinin araştırılması ve dışlanması gerekir. Eğer

gebe veya erken postpartum dönemde ise gebelikle ilişkili osteoporoz akla gelmelidir. Diğer hastalar ise idiopatik osteoporoz olgularıdır.

Sekonder osteoporoz nedenleri olguların %50-90'ında görülmektedir. Bir çalışmada (7) olguların %44'ü sekonder, %56'sı idiopatik osteoporoz olarak bulunmuştur.

Premenopozal kadınlardaki en önemli sekonder nedenler şunlardır (1):

Endokrin nedenler

Amenore ve yeme bozuklukları
Cushing Sendromu
Hipertiroidi
Hiperparatiroidizm
Hipogonadizm
Tip 1 Diabetes Mellitus
Vitamin D ve kalsiyum beslenme yetersizliği
Hiperkalsiüri

Gastrointestinal nedenler

Çöliak hastalığı
İnflamatuvar barsak hastalıkları
Malabsorbsiyon sendromu
Ciddi karaciğer hastalıkları

Kemik iliği hastalıkları

Amiloidozis
Lösemi
Lenfoma
Multiple myeloma
Hemokromatoz
Sickle cell anemisi
Talasemi (Akdeniz Anemisi)

Bağ dokusu hastalıkları

Osteogenesis imperfekta
Marfan Sendromu
Ehlers-Danlos Sendromu
Hipofosfatazya

Organ transplantasyonu

Kalp
Karaciğer
Böbrek
Akciğer

İnflamatuvar hastalıklar

Romatoid Artrit
Ankilozan spondilit
SLE

İlaçlar

Glukokortikoidler
Immun supresanlar
Anti-epileptik ilaçlar
Heparin
GnRH agonistleri
Kemoterapötikler
Tiazolidindiyonlar
Lityum

Yaşam tarzı

Kadın atletler
Sigara
Alkol

İdiopatik osteoporoz

Çoğu hastada dikkatli bir öykü alımı ve klinik muayeneyle, sekonder nedene ilişkin bir ipucu yakalanabilir. Öyküde, aile hikayesi, önceki kırıklarının, menarşın başlaması, amenore veya oligomenore varlığı, gebelik ve laktasyon süresi, diyet, egzersiz durumu, gastrointestinal semptomların varlığı, yaşam tarzı ve ilaçlar dikkatle sorgulanmalıdır. Hasta muayenesiyle örneğin Cushing sendromu, boy kısalması ve kifotik deformiteler saptanarak vertebra kırıklarının tahmin edilmesi, mavi sklera, deri hiperelastisitesi veya bağ dokusu hastalığını düşündüren eklem sorunlarının saptanması mümkündür. Kifoz veya boy kısalması saptanırsa, vertebra grafileri veya DXA temelli vertebra kırık incelemesi yapılmasını gerektirir. Röntgen filimleri dikkatle değerlendirilerek, vertebral kırıktan mı yoksa Scheuermann hastalığı gibi kırık riskini artırmayan başka bir nedenle mi deformitenin olduğu araştırılmalıdır. Öykü ve fizik muayenenin sekonder nedenler için ip ucu sağlamadığı durumlarda, uygun laboratuvar testleri ile hasta değerlendirilerek ipucu aranmalıdır.

Labaratuvar Testleri

Premenopozal osteoporotik kadınlarda (Minimal travmalı kırık, düşük KMY 'Z' skoru -2'den daha düşük olan hastalar') sekonder nedenlerin sıklığı nedeniyle uygulanması gereken laboratuvar araştırmaları şunlardır:

Tam kan sayımı, ESR veya plazma viskozitesi
Renal fonksiyon
Serum kalsiyum, fosfor
Karaciğer fonksiyonu: gamma-glutamil transferase (GGT) dahil
Tiroid fonksiyon testleri
Serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi
Çöliak hastalığı tarama testleri
24 saatlik idrar kalsiyum atılımı
Kortizol
Ek testler: PTH, FSH/LH, E2, prolaktin, Myeloma taraması, tümör göstergeleri.

Bu testlerle, tiroid sorunları, hiperparatiroidizm, Cushing sendromu, hipogonadizm, osteomalazi, malabsorbsiyon, karaciğer hastalığı, Çöliak hastalığı hastalık ve idyopatik hiperkalsiüri araştırılabilmektedir. Eğer sekonder bir neden tanımlanamazsa düşük travmalı kırığın etyolojisini araştırmak için kemik biyopsisi yapılması düşünülebilir. Bu sayede mastositoz gibi durumlar ve kemik turnover durumu tanımlanabilir.

Gebelikle İlişkili Osteoporoz

Gebelik ve laktasyonla ilgili osteoporoz sık görülmeyen bir durumdur. Gebeliğin geç dönemi veya erken postpartum dönemde, en sık vertebral cisim kırıkları şeklindeki frajilite kırıkları ile ortaya çıkan bir durumdur. Sırt ağrısı ve boy kısalması görülebilir. Çoğu kez, ilk gebelikte görülür. Etiyolojisi ve tedavi

yaklaşımı net değildir. Bazı kadınların gebelikten önce düşük KMY düzeylerine sahip olması olasıdır. Bir çalışmada bu hastaların annelerinde kırık prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (8). Hastaların yarısında belirtiler post-partum dönemde başlarken, %41 olguda son trimesterde, %2 olguda ise doğumda ortaya çıkmıştır (9). Bir çok olguda çoklu (2-5 kırık) kırık oluşur. Yine bir çok olguda en az bir risk faktörü (düşük vücut ağırlığı, sigara, ailede kırık veya osteoporoz öyküsü varlığı ve vitamin D yetersizliği) vardır (10).

Idiopatik Osteoporosis

Premenopozal osteoporozlu kadınlarda, araştırmalara rağmen sekonder bir neden saptanamazsa, olası tanı idiopatik osteoporozdur. Tahmini insidansı 4/100.000 kişi/yıl kadardır. Cinsler arasında eşit görülür. Osteoblast fonksiyonunda azalma olduğuna ilişkin histomorfometrik bazı bulgulara rastlanmıştır (11). Buna yol açan neden açık değildir fakat, erkek idiopatik osteoporozundakinin aksine, kadınlarda, kemik büyümesi ve remodelinginin önemli belirleyicilerinden biri olan IGF-1 düzeyleri azalması ortaya konamamıştır. Düşük KMY düzeyine sahip premenopozal kadınlarda, estrogen düzeyi düşük bulunmuştur. Bu hastalarda KMY ve estradiol düzeyleri birbiriyle koreledir. Bu durum, menstrüasyonu normal olan kadınlarda, seks hormonu üretimindeki değişikliklerin KMY'ni etkilediğini gösterir (12).

Premenopozal Osteoporoz Tedavisi

Genel Tedbirler

Düşük travmalı veya travmasız kırıkları olan ve KMY Z skoru -2 den düşük olan premenopozal kadınlarda öncelikle sekonder nedenler ve yaşam tarzına ilişkin risk faktörleri araştırılmalıdır. Bu hastalar yük bindirici fiziksel aktivitelere yönlendirilmelidir. Sigaranın kesilmesi, alkol alımının günde 3 üniteden daha düşük tutulması, uygun kalsiyum ve D vitamini alımı gibi yaşam tarzı ile ilgili genel tedbirler alınmalıdır.

Farmakolojik Tedbirler

Geç menarş olan adolesanlar ve menstrüel düzensizlikleri olan kadınlar osteoporoz yönünden araştırılmalıdır. Böyle hastalarda adetlerin düzenlenebilmesi için tedbirler alınmalı ve bu sağlanamazsa hormon replasman tedavisi planlanmalıdır. Bu uygulamalara ilişkin, üzerinde fikir birliğine varılmış tedavi klavuzları yoktur. Sekonder nedenler dokümente edilmişse (anoreksiya, endometriosis.) bu durumu düzeltmeye yönelik uygun tedaviler uygulanmalıdır.

Premenopozal osteoporotik kadınlarda antirezorptif ilaçlar, mutlak etkinlik gösterecekse, zorunlu durumlarda kullanmak üzere saklanmalıdır. Borderline KMY değerlerine sahip premenopozal kadınlarda bunların

kullanımından kaçınılmalıdır. Sekonder osteoporozlu hastalarda, antirezorptif tedavilerden önce, sekonder sorunun gerektirdiği tedaviler uygulanmalıdır. Eğer bu yolla tedavi mümkün olamıyorsa antirezorptif tedaviler (Estrogen, kalsitonin, bisfosfonatlar, kalsitriol) veya teriparatide gibi bir anabolik ajan kullanılabilir. Premenopozal kadınlarda selektif estrogen reseptör modölatörleri (SERM) kontrendikedir. SERM'ler bu hastalarda kemikteki estrogen etkisini bloke etmekte ve kemik kaybına yol açmaktadırlar. Fertil kadınlarda bisfosfonat kullanımı konusunda son derece dikkatli olunmalıdır. Bunlar kemikte biriktiklerinden, gebe kadınlarda plasentayı geçebilecekleri unutulmamalıdır. Bu ajanların insan fetusuna etkieri bilinmemektedir. Hızlı kemik kaybına yol açması olasılığı yüksek olan durumlarda (örneğin transplantasyon osteoporozu) bu ajanların kullanımı düşünülebilir. Böyle durumlarda hastaya bilgi verilmesi gerekliliği unutulmamalıdır. Premenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılması en uygun olan ilaç anabolik bir ajan olan teriparatide'dir. Fakat bu alanda ruhsat almamıştır. Yine bu hastalarda kemik kaybını önleyici veya kırık riski azaltıcı etkileriyle ilişkili çalışma da yoktur. Genç kadınlarda kullanılmasının uzun süreli etkileri de bilinmemektedir. Stronsiyum kullanımının bu gruptaki etkinliği de bilinmemektedir.

Bu hastaların izleminde KMY stabilleşmesi kriter olarak alınmalı ve bu sağlanana kadar tedavi devam ettirilmelidir. DXA takipleri 18-36 ay aralıklarla yapılabilir. KMY stabilleştiğinde başka tedavilere gerek kalmaz. Başka risk faktörleri eklenmedikçe takip DXA çekimlerine de gerek yoktur.

Kaynaklar

1. A.K. Bhalla. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 24 (2010) 313–327
2. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis: inference from a cross-sectional model. J Clin Invest 1994;93:799–808.
3. Cooper C, Cawley M, Bhalla A, et al. Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. J Bone Miner Res 1995;10:940–7.
4. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, et al. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. J Bone Miner Res 1999;14:633–43.
5. Gourlay M, Brown SA. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. Arch Intern Med 2004;164:603–14.
6. Available at: www.iscd.org/visitors/positions/officialpositionstext.cfm.
7. Peris P, Guanabens N, Martinez de Osaba MJ, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. Semin Arthritis Rheum 2002;32: 64–70.
8. Dunne F, Walters B, Marshall T, et al. Pregnancy associated osteoporosis. Clin Endocrin 1993;39:487–90.
9. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. Osteoporos Int 1996;6:345–54.
10. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, et al. Bisphosphonate in pregnancy and lactation – associated osteoporosis. Osteoporos Int 2006;17: 1008–12.
11. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, et al. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. Bone 1994; 15:551–5.
12. Rubin MR, Schussheim DH, Kulak CAM, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. Osteoporos Int 2005;16: 526–33.

POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ

Dr. Aysen Akalın

Tanım

Kadınlarda postmenopozal dönemde görülen osteoporozdur. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kemik kaybı estrojen eksikliği ve/veya yaşla ilişkili etkenlere bağlıdır (1).

Tanı

Kemiğin ince yapısının değerlendirilmesi kemik biyopsisi yapılmasını gerektirmekte olup, klinik pratikte rutin olarak kullanılmaz. Bu yüzden postmenopozal osteoporozun tanısında günümüzde altın standart kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümüdür. Bununla birlikte bir frajilite fraktürünün varlığı durumunda osteoporoz klinik tanısı kemik mineral yoğunluğu ölçümü olmaksızın da konabilir.

Postmenopozal osteoporoz açısından kimler taranmalıdır?

1. 65 yaş ve üzerindeki tüm kadınlar
2. 65 yaşından genç postmenopozal kadınlarda risk etkenlerinden en az birisinin olması

Postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu veya kırık riskini artıran etkenler:

- Geçirilmiş frajilite kırığı öyküsü
- Birinci derece akrabalarda frajilite fraktörü öyküsü
- Düşük vücut ağırlığı
- Üç aydan daha uzun glukokortikoid kullanımı

Düşük kalsiyum alımı, D vitamini eksikliği, yüksek kafein tüketimi, yüksek tuz tüketimi, yoğun alkol tüketimi (20g/gün)

- Uzamış immobilizasyon
- Sigara kullanımı
- Erken cerrahi veya doğal menopoz
- Kemik kaybı veya düşük kemik kütlesi ile ilişkili hastalığı olanlar
- Kemik kaybına yol açabilecek ilaç tedavisi alanlar (2,3)

Osteoporoz riski taşıyan kişilerde kırık riskinin hesaplanması için FRAX programı kullanılabilir. FRAX Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalardaki kırık riskini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Klinik risk faktörleriyle ilişkili kırık riski ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu ölçümünün birleştirildiği bireysel hasta modellerini temel alır. FRAX modelleri toplum temelli kohort çalışmalarına dayanarak geliştirilmiştir. FRAX hesaplamaları 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık geçirme olasılığını göstermektedir. Ancak bu modelin klinik değerlendirme ile birlikte kullanılması uygundur.

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY)

Osteoporoz tanısı için kırık riski değerlendirmesi ile birlikte kemik mineral yoğunluğu ölçümü kullanılır. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma ölçüm için kullanılan teknikten bağımsız olarak artmış kırık riski ile ilişki gösterir. Ölçüm yöntemi olarak DXA tercih edilmeli, özellikle vertebra ve kalçadan ölçüm yapılmalıdır.

Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Tanı Kriterleri

Postmenopozal osteoporozu olan hastalarda tanı kemik mineral yoğunluğu, T skoruna göre konulur.

T skoru: Dünya Sağlık Örgütü bir hastanın kemik mineral yoğunluğu ile genç erişkin referans popülasyonun kemik mineral yoğunluğu arasındaki standart sapma farkına göre T-skoru olarak ifade edilen bir kemik mineral yoğunluğu sınıflaması yapmıştır. Kemik mineral yoğunluğu T skorunun düşük kemik kütlesine yol açabilecek diğer nedenlerin saf dışı edilmesi halinde ortalama genç erişkin kemik mineral yoğunluğuna göre 2.5 SS (standart sapma) veya daha düşük olması osteoporoz olarak tanımlanır. T skorunun genç erişkin ortalamasının 1-2,5 SS altında olması osteopeni veya düşük kemik kütlesi olarak tanımlanır. Normal kemik mineral yoğunluğu genç erişkin referans popülasyonun ortalama değerlerinin 1 SS'sı içerisinde olması olarak ifade edilir.

Z skoru: Hastanın kemik mineral yoğunluğunun aynı yaş ortalamasındaki referans popülasyon ile karşılaştırılmasıdır. Z skorunu -2.0 veya daha düşük olması halinde yaşa göre beklenilenden daha fazla olduğu kabul edilir. Ortalamadan 2 SS'dan daha fazla düşük Z skorunun varlığı kemik kaybına katkıda bulunabilecek ek sorunlar açısından hastanın incelenmesini gerektirir (4).

Frajilite kırığı: Spontan olarak veya minör bir travmayı takiben (ayakta durur pozisyonda iken düşmeye eşdeğer) düşmeyi ifade eder.

Bazal kemik yoğunluğu ölçümleri normal sınırlarda olup risk etkeni olmayan kadınlarda KMY 3-5 yıl sonra tekrar değerlendirilebilir.

Osteoporozlu Hastanın Değerlendirilmesi

Hastanın değerlendirilmesi ayrıntılı öykü, fizik inceleme ve temel bazı biyokimyasal ölçümleri içerir. Kemik kaybına yol açabilecek sigara, alkol, fizik inaktivite ve beslenme bozukluğu gibi yaşam tarzı özellikleri sorgulanmalıdır. Vücut ağırlığı ve boy ölçülmelidir. Düşük kemik mineral yoğunluğu veya frajilite fraktörü olan postmenopozal kadınlarda şu laboratuvar tetkiklerinin çalışılması önerilir:

- Tam kan sayımı
- Serum kalsiyum, kreatinin, fosfor, albumin, alkalen fosfataz ve diğer karaciğer enzimleri, elektrolitler
- 25(OH) D
- İdrar kalsiyum atılımı
Z skorları da düşük olan hastalarda sekonder nedenlere yönelik daha ayrıntılı inceleme gerekir.
- Açıklanamayan anemi, hiperkalsemi, kilo kaybı veya proteinürisi olan hastalarda kanser veya multipl myeloma akla getirilmelidir. Bu durumda serum ve idrar protein elektroforezi yapılmalıdır.
- Hiperkalsemi, hiperkalsiüri veya taş öyküsü olan hastalarda parathormon ölçülmelidir.
- Açıklanamayan anemi ve / veya düşük vitamin D düzeyi olan ve kalsiyum atılımı düşük olan hastalar Çölyak hastalığı açısından test edilmelidir.
- Beklenmeyen vertebra kırığı olan veya osteoporozu olan hastalar Cushing sendromu varlığı açısından idrar kortizol ölçümü ile değerlendirilmelidir (5,6).

Tedavi

Farmakolojik Olmayan Tedavi

Diyet: Osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde en uygun diyet malnutrisiyondan kaçınılması için yeterli kalori alımının yanı sıra yeterli kalsiyum ve vitamin D alınmasını gerektirir. Çölyak hastalığı varlığı osteopeniye katkıda bulunuyorsa glutensiz diyet uygulanması kemik mineral yoğunluğunu artıracaktır. Protein alımının kemik yoğunluğu üzerine etkileri çelişkilidir. Bu nedenle kemik kütlelerinin korunmasına yönelik bir strateji olarak protein alımının değiştirilmesi önerilmez.

Egzersiz: Egzersiz kemik kütlelerinin korunmasında etkili olduğundan osteoporozlu kadınların haftada 3 kez en az 30 dk. kadar egzersiz yapmaları

önerilir. Ağırılık taşıyıcı egzersizlerin tümü bu açıdan etkin kabul edilir. Koşma gibi daha yüksek yoğunluklu egzersizlerin yürüme gibi daha az yoğun egzersizlere göre daha üstün olduğunu gösteren bir veri yoktur. Yerçekimine karşı yapılan egzersizler ağırılık taşıyıcı egzersiz olarak tanımlanır. Hekimler tarafından kontrendikasyon belirlenmediği sürece koşu, merdiven çıkma, dans, tenis, ağırılık kaldırma gibi egzersizler önerilebilir. Yer çekimine karşı yapılmadığından yüzmenin kemik kütlesi üzerine etkisi yoktur.

Sigaranın kesilmesi: Sigara içimi kemik kaybını hızlandırıcı bir etki gösterir. Aynı zamanda postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisinin yararlı etkilerini ortadan kaldırır. Bu kısmen östrojen metabolizmasının hızlanması yoluyla serum östrojen düzeylerinin azalması nedeniyle oluşur (6).

Alkol alımının sınırlandırılması: Günlük alkol alımının günde 3 birim veya daha fazla olması kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir. Kadınlarda günlük alkol alımının 20 g/gün ile sınırlandırılması uygundur.

Farmakolojik Tedavi

Osteoporozlu postmenopozal kadınlar veya osteoporoz için yüksek risk taşıyan hastalar ilaç tedavisi açısından değerlendirilmelidir. Yakın dönemde kırık yaşamış kadınlar yeni bir kırık açısından yüksek risk taşıdıklarından bu hastaların tedavisine özel bir önem verilmelidir.

Osteoporoz tanısı almış ($T \text{ skoru} \leq -2.5 \text{ SS}$) veya fragilite fraktürü olan tüm kadınlar yaşam tarzı değişimlerine ek olarak farmakolojik bir ajanla tedavi edilmelidir. T skorları -1 ile -2.5 SS arasında olan yüksek riskli hastalarda da farmakolojik tedavi yapılmalıdır.

Yine FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı riski $>30\%$ veya 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski $>20\%$ olan hastalarda tedavi planlanmalıdır.

Kalsiyum / Vitamin D

Postmenopozal kadınlar günlük toplam kalsiyum alımları besinlerden alınanlarla birlikte 1200 mg/g olacak şekilde ek kalsiyum desteği almalıdır. Aynı zamanda günde 1500-2000IU vitamin D almaları gerekir. Malabsorbsiyonu olan veya antikonvülsan ilaç kullanımına bağlı vitamin D katabolizmasında hızlanma olan hastalarda daha yüksek dozlara gereksinim olabilir. Serum 25(OH)D düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerinde olması hedeflenmelidir. Serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında olan hastalarda vitamin D yüklemesi yapılması (50000IU/hafta, 8 hafta süre ile, toplam 400000 IU olacak şekilde) ve ardından tedaviye günde 1500-2000 IU/gün D vitamini ile devam edilmesi uygundur.

Ayrıca osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların tümünün etkileri yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı varlığında değerlendirilmiş olduğu için diğer tedavilere de kalsiyum ve vitamin D eklenmelidir (6,7).

Hormon Replasman Tedavisi

Kombine östrojen / progesteron tedavisi veya tek başına östrojen tedavisinin postmenopozal kadınlarda kemik kaybını önlediği kalça ve vertebra fraktürü riskini azaltabildiği gösterilmiştir. Ancak, östrojen/progesteron tedavisinin meme kanseri, venöz tromboemboli, inme ve muhtemelen koroner arter hastalığı riskini artırdığı belirlendiğinden hormon replasman tedavisi günümüzde osteoporoz tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak kabul edilmemektedir. Osteoporoz tedavisinde östrojen / progesteron tedavisinin olası endikasyonları menopozal vazomotor semptomların varlığı veya antirezorptif tedavi endikasyonu olup bu ilaçların tolere edilememesidir. Tedavinin en düşük etkin dozda verilerek en fazla 5 yılda kesilmesi önerilir (6,8).

Bisfosfonatlar

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda bisfosfonatlar ilk basamak tedavi olarak seçilmelidir. Hem oral ve hem de intravenöz yolla kullanılan bisfosfonatlar osteoporoz tedavisinde etkindir. Bu ilaçlar kemik kütlesini artırarak kırık riskini önemli ölçüde azaltabilirler.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan başlıca bisfosfonatlar:

Alendronat (10 mg/g veya haftada 70 mg)

Risedronat (5 mg/g, haftada 35 mg veya ayda 150 mg)

İbandronat (Ayda 150 mg veya her 3 ayda bir 3 mg intravenöz)

Zoledronik asit (yılda bir kez 5 mg intravenöz)

Bisfosfonatlar oral yoldan çok zayıf emilir, bu yüzden emilim oranını artırmak için aç olarak alınmalıdır. Emilimin artırılması ve gastrik yan etkilerin azaltılması için bu ilaçların kullanılması sırasında bazı kurallara uyulması önerilir:

- Bisfosfonatlar aktif üst gastrointestinal hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.
- Özofajit semptomu gelişen hastalarda ilaç kesilmelidir.
- Bisfosfonatlar sabah aç karına 240 ml. su ile birlikte tek başına alınmalıdır. İlacın alımından sonra hastalar en az 30 dk. başka bir yiyecek, ilaç, içecek veya ek besin maddesi almamalıdır.
- Reflu riskinin azaltılması için ilacın alımından sonraki 30 dk. hastalar yatmamalı, ayakta veya oturur pozisyonda kalmalıdır.

Intravenöz bisfosfonatlar oral bisfosfonatları tolere edemeyen veya ayakta duramayan hastalar için alternatif bir seçenek oluşturur.

Zoledronik asit yılda bir kez verilmelidir ve en az 15 dakikalık bir süre içerisinde infüzyon yapılmalıdır. İbandronat ise her 3 ayda bir 15-30 dakikalık bir enjeksiyonla uygulanır.

i.v bisfosfonatlar uygulanmalarından sonra grip benzeri semptomlar ve hipokalsemiye neden olabilirler. Grip benzeri semptomların önlenmesi için

asetaminofen verilebilir. Hipokalsemi daha çok vitamin D eksikliği olan hastalarda görülür, bu yüzden kalsiyum ve vitamin D replasmanı ile büyük ölçüde azaltılabilir. Vitamin D eksikliği olanlar infüzyon öncesinde tedavi edilmelidir. İnfüzyonu takiben 5-7 gün kadar kalsiyum alımının artırılması (olağan dozun 2 katına çıkarılması) hipokalsemi gelişme riskini azaltabilir.

Zoledronik asit kreatinin klerensi ≤ 35 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır. Her zoledronik asit infüzyonundan önce serum kreatinin düzeyi ölçülmeli ve hastaların yeterince hidrate olmalarına dikkat edilmelidir. Diğer nefrotoksik ilaçlar veya diüretikleri kullanan hastalarda infüzyon sonrası periyodik kreatinin ölçümü yapılmalıdır.

Bisfosfonat alan hastalar ek olarak kalsiyum ve vitamin D preparatları kullanılmalıdır. Bununla birlikte, kalsiyum içeren ilaçlar bisfosfonatların emilimini önleyebileceğinden bisfosfonat alımından sonraki 1 saat içerisinde alınmamalıdır.

Bisfosfonatların kreatinin klerensi 30-35 ml/dk.nın altında olan hastalarda kullanılması önerilmez.

Nadir bazı hastalarda ilaçların başlanmasından günler, aylar, hatta yıllar sonra başlayabilen ve ilacın kesilmesiyle tamamen düzelmeyen kas iskelet sistemine ait ağrı yakınması görülebilir.

Nadir olarak bisfosfonatlarla gözde ağrı, bulanık görme, konjunktivit ve üveiti içeren oküler yan etkiler görülebilir.

Vertebra veya vertebra dışı kırıklarda bisfosfonat kullanımı iyileşmeyi geciktirebileceğinden kırıktan 15 gün sonra başlanmalıdır.

Uzun süreli bisfosfonat tedavisi alan hastalarda çene kemiğinde ağrı, şişme, çene kemiğinin açığa çıkması, lokal enfeksiyon ve çenenin patolojik kırığı ile giden çene kemiği osteonekrozu görülebilir. Çene kemiği osteonekrozu gelişmesi için risk faktörleri intravenöz bisfosfonat kullanımı, kanserli olmak veya anti-kanser tedavi alıyor olmak, diş çekimi, diş implantları, glukokortikoid kullanıyor olmak, sigara içimi, bisfosfonatlara maruz kalma süresi ve önceden mevcut diş hastalığı varlığıdır.

İntravenöz bisfosfonat kullanımı atriyal fibrilasyon gelişme riskini artırabileceğine ilişkin bazı veriler olması nedeniyle altta yatan ciddi kalp hastalığı veya önceden geçirilmiş atriyal fibrilasyon öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Uzun süreli bisfosfonat kullanımının atipik femur kırıklarına yol açtığına ilişkin veriler vardır. Bu kırıklar genellikle 5 yıldan daha uzun süreli kesintisiz bisfosfonat kullanımı sonrasında ortaya çıkar ve stres veya yorgunluk fraktürü özellikleri taşır.

Tedavi Süresi

Henüz bisfosfonatların ne kadar sürdürülebileceği konusunda bir konsensus olmamakla birlikte, düşük riskli hastalarda 5 yıldan sonra tedavinin kesilmesi uygun bir yaklaşımdır. Kesilmesinden sonraki 5 yıl boyunca ilacın

kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerindeki etkileri devam eder. Ancak yüksek kırık riski taşıyan hastalarda tedavi 10 yıla kadar sürdürülebilir (6-9).

Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Raloksifen osteoporozun tedavi ve önlenmesinde kullanılan dokuya seçici bir östrojen reseptör modölatörüdür. Kemik mineral yoğunluğunu artırarak vertebra kırık riskini azaltabilir. Raloksifen aynı zamanda meme kanseri riskini azaltabilir ve endometriyum hiperplazisi veya vajinal kanamaya neden olmaz, ancak venöz tromboemboli riskini artırır.

Tamoksifen başlıca meme kanserinin tedavi ve önlenmesinde kullanılan diğer bir SERM'dir. Özellikle osteoporoz tedavisinde kullanılmamakla birlikte meme kanseri için Tamoksifen tedavisi almakta olan hastalar muhtemelen etkin kemik koruması da almaktadır.

Raloksifen osteoporozun tedavisinde ilk basamak ilaçlardan birisi olarak kabul edilir. Raloksifenin tromboembolik olay riskini ve postmenopozal kadınlardaki sıcak basması gibi vazomotor semptomları artırabileceği hasta seçiminde göz önünde bulundurulması gereken özelliklerdir. Tedavinin 8 yıla kadar verilmesi mümkündür (6,8).

Parathormon (Teriparatid)

Ciddi osteoporozu olup (T skoru <4 SS) birden fazla kırığı olan ve bisfosfonatları tolere edemeyen veya bisfosfonat tedavisine rağmen kırık geliştiren hastalarda parathormon tedavisine geçilmesi önerilir. Rekombinant insan parathormonu veya fragmanlarının aralıklı olarak verilmesi kemik yapımını kemik yıkımına göre önemli ölçüde artırarak kemik kütlesini artırabilir ve osteoporozlu kadınlarda kırık riskini azaltmada etkindir. Günde 20µg sc. yolla uygulanır. Tedavi süresi 18 ay ile sınırlandırılmıştır. Kırıklarla seyreden ciddi osteoporoz olguları için seçilmesi önerilir (6,8).

Stronsiyum Ranelat

Oral yoldan aktif olup (2gr) kemik yıkımını azaltıp kemik yapımını artırabilen bir ilaçtır. Nadir bazı olgularda hipersensivite sendromu gelişebileceğinden cilt reaksiyonu gelişen hastalarda tedavinin kesilmesi önerilir. Stronsiyum tedavisi sırasında kemik mineral yoğunluğundaki artışın önemli bir kısmı stronsiyumun kemik dokusundaki fiziksel etkisine bağlıdır. Bu yüzden kemik mineral yoğunluğundaki artışın düzeyi kırık riskindeki aynı ölçüde azalmayı göstermez (6,8,10).

Kalsitonin

Kalsitonin uzun yıllar osteoporoz tedavisinde ve kırıklara bağlı ağrılı durumların tedavisinde kullanılmış ise de, bazı kanserlere neden olduğuna dair veriler ortaya çıktığından piyasadan çekilmiştir.

Tedavinin İzlenmesi

Tedaviye yanıt genel olarak kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile izlenir. Kemik mineral yoğunluğunun değişmemesi veya artış göstermesi tedaviye yanıt alındığını gösterir. Kemik mineral yoğunluğundaki bir değişikliğin anlamlı kabul edilebilmesi için kullanılan dansitometrenin 'Least significant change' (en düşük anlamlı değişim) değerinden daha büyük olması gerekir. Tedavi edilen bir hastada takiplerde kemik mineral yoğunluğunda bu değerden daha fazla bir düşme olması katkıda bulunabilecek gastrointesitinal emilim kusuru, tedaviye uyumsuzluk, yeterince kalsiyum / vitamin D alınmaması gibi osteoporozu yol açabilecek diğer etkenlerin ve sekonder nedenlerin gözden geçirilmesini gerektirir. Gerekirse tedavi düzenlemesi yapılabilir. Osteoporoz tedavisinde antirezorptif ve anabolik ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır ancak ardışık olarak kullanılabilir.

KMY ölçümlerinin hangi sıklıkta ve hangi bölgelerden yapılması gerektiği konusunda farklı görüşler söz konusudur.

Tedaviye başlandıktan sonra KMY vertebra ve kalçadan DXA ölçümü ile 1-1,5 yıl sonra tekrarlanmalıdır. Eğer KMY stabil ise veya düzelme gösteriyor ise daha uzun aralıklarla yapılan DXA ölçümleri ile izlenebilir.

Tedavinin izlenmesinde kemik döngüsü belirteçleri de kullanılabilir. Özellikle ilaç kullanımında düzensizlik olan veya emilim kusuru olan hastalarda tercih edilebilir (5,11,12).

Kaynaklar

1. Kanis JA, Melton LJ, 3rd, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9(8): 1137-1141.
2. Compston J et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas 2009; 62, 105-108.
3. Lewiecki E M et al. Official positions of the International Society for clinical densitometry. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89, 3651-3655.
4. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL et al. Summary of the International Society for Clinical Densitometry 2005 Position Development Conference. J Bone Miner Res 2007; 22(5):643-645.
5. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis; 2001 edition with selected updates for 2003. Endocr Pract 2003; 9:544.
6. Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. Up To Date 2011.
7. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998; 338(11): 736-746.
8. Shoback D, Sellmayer D, Bikle D. Metabolic bone disease. In: Basic and Clinical Endocrinology. Eds: Greenspan and Gardner DG. 8th ed. 2007 Mc Graw Hill, USA. 295-361.
9. Papapoulos SE. Use of bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. Ann N.Y. Acad Sci 2011; 1218: 15-32.
10. O'Donnells S, Cranney A, Wells GA et al. Strontium ranelate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD005326.
11. Tannenbaum C, Clark J, Schwartermann K et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(10): 4431-4437.
12. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. J Clin Densitom 2003; 6(4): 307-314.

ERKEK OSTEOPOROZU

Dr. Dilek Yavuz Gogas

Tanım

Erkeklerde görülen, kemik mikromimari yapısının bozulması ve kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize, düşük kemik kütlesi ve atılmış kırık riski ile giden bir kemik hastalığıdır.

Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

Osteoporozla ilgili gelişen kırıkların %30-40'ı erkeklerde gelişmektedir (1). Elli yaş veya üzerinde erkeklerde hayat boyu kırık riski %13-30 arasındadır (1). Epidemiyolojik çalışmalar erkeklerde osteoporotik kırıkların etyolojisinde %40-60 oranında sekonder bir neden olduğunu göstermektedir (2,3). Kalça kırığı geçirmiş erkeklerde mortalite hızı kalça kırığı geçirmiş kadınlara göre iki kat daha fazladır (4,5).

Erkeklerde osteoporoz patofizyolojisinde yaşlanmayla birlikte mikromimari yapıda bozulma önemli bir rol oynamaktadır (6). Erkeklerde yaşlanmayla trabeküllerin incelmesi bilinmektedir (7). Gonadal steroidlerin, testosteron yanında özellikle östrojenin de erkeklerde zirve kemik kütlesinin edinilmesi ve sağlanmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar androjenlerin, östrojenlerin veya ikisinin birlikte erişkin erkekte kemik döngüsü üzerinde önemli rolü olduğunu göstermiştir (8,9).

Erkeklerde sekonder osteoporoz nedenleri (10).

Sık Nedenler	Seyrek nedenler
Cushing sendromu veya steroid tedavisi (>5mg/gün <3ay)	Düşük Vücut Kütle indeksi (VKİ) (<20) ve düşük VKİ ile seyreden yeme bozukluğu
Aşırı alkol tüketimi (3 içki/gün)	Egzersiz yapmama veya aşırı egzersiz yapma
Primer veya sekonder hipogonadizm (ör. Steroid, opioid, prostat kanseri için anti-androjen tedavi gibi ilaçlarla ilişkili)	Antiepileptik ajanlar (fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin)
Düşük kalsiyum alımı ve D vitamini eksikliği	Tirotoksikoz veya tiroksin doz aşımı
Sigara kullanımı	Primer hiperparatiroidizm
Ailede düşük düzeyde travmayla kırık öyküsü	Kronik karaciğer veya böbrek hastalığı
	Malabsorpsiyon (Çöliak hastalığı gibi)
	Hiperkalsiüri
	Romatoid artrit veya ankilozan spondilit
	Tip 1 veya Tip 2 diabetes mellitus
	Multipl myelom veya diğer monoklonal gammopatiler
	HIV veya proteaz inhibitörleriyle HIV tedavisi
	Organ nakli veya immunsupresif ilaç (siklosporin ve takrolimus) kullanımı
	Osteogenesis Imperfekta

VKİ: Vücut kütle indeksi

Tanı**Klinik Tanı**

Erkeklerde osteoporoz genel olarak asemptomatiktir. Ancak fragilite (düşük düzeyde travmaya bağlı) kırığına bağlı ağrı ile kendini gösterebilir. Bunun yanında 3.8 cm'den daha fazla boy kısalması vertebral kompresyon fraktürlerinin bulgusu olabilir.

Hasta değerlendirilirken öyküde ilaç kullanımı, kronik hastalıklar, alkol veya sigara tüketimi, erişkin dönemde düşme ve kırık öyküsü ve ailesindeki kırık öyküsü sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede hastanın boyu ölçülmeli, kilo olup olmadığı, dengesi ve genel hareketleri gözlenmelidir. Bunun yanında testiküler atrofi, hipertiroidi ve KOAH gibi sekonder nedenlere ait bulgular değerlendirilmelidir.

Laboratuvar Tanı**Kemik Dansitometresi**

Erkeklerde postmenapozal kadınlarda olduğu kadar iyi standardize olmasa da Dünya Sağlık Örgütü Dual Energy X Ray Absorptiometry (DXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine göre tanı konmasını önermektedir. Ölçümlerin vertebra ve kalça bölgesinden yapılması önerilmektedir. Ancak bu bölgelerden yapılan ölçümlerin yorumlanmasında sorun olan kişilerde, hiperparatiroidizmi olan veya prostat kanseri için anti-androjen tedavi alan hastalarda ön kol DXA ölçümü yapılabilir.

Kemik Yoğunluğu Ölçümü

70 yaş üzerindeki tüm erkeklerde ve

50-70 yaş arasında risk faktörleri olan erkeklerde yapılmalıdır. (Risk faktörleri arasında 50 yaş üzerinde kırık öyküsü ve yukarıda sözü edilen sekonder osteoporoz nedenleri yer almaktadır).

Osteoporoz tanısı KMY ölçümlerinde T skoruna göre konulur.

Osteopeni: T skoru -2.5 – (-1)

Osteoporoz: T skoru < -2.5

Biyokimyasal Tetkikler

Serum kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, 25-OH vitamin D düzeyi, TSH, tam kan sayımı ve total testosteronu içermelidir

Klinik şüphe varsa, serum protein elektroforezi veya idrarda Bence-Jones proteini (monoklonal gammopati), anti-doku transglutaminaz antikorları (Çölyak hastalığı), 24 saatlik idrarda kortizol veya kalsiyum (Cushing veya Primer Hiperparatiroidizm açısından), PTH (Primer Hiperparatiroidizm açısından) ve anti- HIV bakılması önerilmektedir.

Vertebral kemik kırıklarının değerlendirilmesi için vertebra grafileri veya yapılabilirse DXA cihazıyla VFA (vertebral fracture assessment) çekilebilir.

Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Kırık riskinin değerlendirilmesi için FRAX skorlama sistemi kullanılabilir. Dünya Sağlık Örgütü çalışma grubu tarafından geliştirilen FRAX skorlama sistemi, femur boynu KMY ve klinik kırık risk faktörlerinden yararlanarak 10 yıllık kalça kırığı veya major osteoporotik kırık riskini öngörmektedir. FRAX skorlamasının erkekler için uyarlanmış hali Tablo'da görülmektedir (10,11). FRAX skorlamasının Türk popülasyonu için değerlendirilmesi de FRAX için internet sitesinden yapılabilir. (www.shef.ac.uk/FRAX)

Risk faktörü	KMY'ye göre ayarlanmış risk oranı
Düşük veya yüksek VKİ	
20 vs 25	1.42 (1.23-1.65)
30 vs 25	1.00 (0.82-1.21)
>50 yaş sonrası kırık öyküsü	1.62 (1.30-2.01)
Anne-babada kalça kırığı öyküsü	2.28 (1.48-3.51)
Devam eden sigara içiciliği	1.60 (1.27-2.02)
>3 ay sistemik kortikosteroid kullanımı (≥ 7.5mg/gün prednizon veya eşdeğeri)	2.25 (1.60-3.15)
Aşırı alkol tüketimi*	1.70 (1.20-2.42)
Romatoid artrit	1.73 (0.94-3.20)
Düşük testosteron	
Kalça kırığı	1.88 (1.24-2.82)
Diğer vertebra dışı kırıklar	1.32 (1.03-1.68)

*Aşırı alkol tüketimi günde 3 üniteden fazla olarak tanımlanmaktadır

Tedavi

Hayat Tarzı Değişiklikleri

Direnç egzersizleri (yürüyüş, koşu, merdiven çıkma, dans ve tenis) ve kas güçlendirme egzersizlerinin kemik mineral yoğunluğunda artışa yol açtığı gösterilmiştir (12). Egzersizin her bir seans 30-40 dakika olacak şekilde haftada 3-4 kez yapılması önerilir (13).

Sigara ve aşırı alkol ($>533\text{mL}$ bira/gün, $>207\text{mL}$ şarap gün) tüketiminden uzak kalınmalıdır.

Kalsiyum desteği ($1000\text{-}1200\text{ mg/gün}$) yapılmalıdır (mümkünse kalsiyumun diyetle alınması, diyet yetersiz kalırsa supplementasyon verilmesi önerilir) (14).

Düşük D vitamini düzeyi olan kişilerin serum 25-OH vitamin D düzeylerini 30ng/mL üzerinde tutulacak şekilde D vitamin takviyesi almaları gerekmektedir. Genel olarak günde $1000\text{IU-}2000\text{IU}$ D vitamini optimal D vitamin düzeylerini sağlamaktadır (13).

Tedavi Endikasyonları

- Majör travma olmaksızın kalça veya vertebral kırık öyküsü olan ≥ 50 yaş erkekler
- KMY ölçümlerinde T skoru ≤ -2.5 olan erkekler
- KMY ölçümlerinde osteopenisi ($-2.5 < \text{T skoru} < -1.0$) olan ve FRAX skorlamasına göre 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq \%3$ ve major osteoporotik kırık riski $\geq \%20$ olanlar
- Uzun süreli ($>3\text{ay}$) günde $\geq 7.5\text{mg}$ prednisone veya eşdeğeri glukokortikoid tedavisi alacak hastalar

Tedavi Seçenekleri

Kullanımda Onay Almış Ajanlar

- Alendronat
- Risedronat
- Zolendronik asit
- Teriparatid
- Denosumab (prostat kanseri için androjen-deprivasyon tedavisi alanlarda)

Ajan seçiminde kırık öyküsü, T skorları, kalça kırığı riski, komorbid durumlar (peptik ülser hastalığı, gastroözofajiyal reflü, malabzorsiyon durumları, maliniteler gibi) ve tedavi maliyeti gibi durumlar göz önünde bulundurularak tedavi kişiselleştirilmelidir (13).

Oral alendronat ve risedronatın KMY'yi artırdığı ve kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (15,16). İntravenöz zolendronik asit oral tedaviyi tolere

edemeyen hastalarda tercih edilebilir. Yeni gelişmiş kalça kırığı olan bir kişide intravenöz zolendronik asit tedavisi verilebilir (13). Bisfosfonatlar renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (glomerüler filtrasyon hızı ≤ 30 -35mL/dak) kullanılmamalıdır. Bisfosfonat tedavisi alacak hastalarda tedavi öncesinde dişlerin kontrol edilmesi gereklidir.

Teriparatid (PTH 1-34) artmış kırık riski olan erkeklerde; daha önceden osteoporotik kırığı olanlarda, kırık için multipl risk faktörü olanlarda ve tedaviye dirençli olgularda önerilmektedir. Teriparatid ile antirezorbtif tedavinin birlikte verilmesi teriparatidin etkinliğinin azaltmaktadır (17,18). Teriparatid tedavisinin hemen ardından bisfosfonatların başlanması lomber bölgede kemik yoğunluğu artışına katkıda bulunmaktadır (19).

Sekonder Nedenlerin Tedavisi

Serum testosteron düzeyleri 200ng/dL'nin altındaysa ve hastada endojen testosteron eksikliğine bağlı belirti ve bulgular varsa veya organik hipogonadizm (hipotalamik, hipofizer yetersizlik ve testiküler problemler) varsa testosteron tedavisi önerilir (13).

Hastanın belirti veya bulguları olmamasına rağmen serum testosteron düzeyleri 200ng/dL'nin altında olan ve diğer osteoporoz tedavilerinin kullanmayan hastalarda da testosteron tedavisi verme endikasyonu mevcuttur (13).

Testosteronun KMY üzerindeki etkisi bazal testosteron düzeylerine göre değişmektedir. Bazal testosteron düzeyleri 470ng/dL altında olan hastalarda testosteron tedavisinin KMY üzerine etkisi görülmezken (20), bazal testosteron düzeyleri 200ng/dL'nin altında olanlarda plasebo alanlara göre KMY'de anlamlı artış meydana gelmiştir (21).

Hipogonad hastalarda testosteron tedavisine bisfosfonatlar veya diğer osteoporoz tedavilerinin eklenmesinin etkinliği ile ilgili yapılmış çalışmalar yoktur.

Sonuç olarak hipogonadizmi olan ve kırık risk orta olan hastalarda testosteron tedavisi osteoporoz açısından yeterli riski olabilir. Ancak hipogonadizmle birlikte yüksek kırık riski olan hastalarda testosteron tedavisinin yanına endikasyonlu olan diğer osteoporoz ilaçlarının kullanılması önerilmektedir (13).

Tedavi Monitorizasyonu

DXA

Bir veya iki yıllık aralıklarla DXA ile KMY ölçümleri önerilmektedir. KMY platoya ulaşmışsa, ölçüm sıklıkları azaltılabilir. KMY ölçümleri tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanıldığı gibi tedaviye uyumsuz hastaları veya gözden kaçan sekonder bir nedeni de belirlemede yararlıdır.

Kemik Döngüsü Belirteçleri (KDB)

Tedavi başlangıcından itibaren 3-6. aylarda kemik döngüsü belirteçlerinden biri; örneğin antirezorbtif tedavi için serum C-telopeptit (CTX) veya serum veya idrarda N-telopeptit (NTX) veya anabolik tedavi için serum prokolajen I N-propeptit (PINP) ölçülebilir. Alendronat tedavisi KDB'lerini %40-50 oranında azaltırken (15), teriparatid ile KDB ilk 6-12 ayda artıp, sonrasında bazal düzeylere düşmektedir (18).

Tedaviye optimal KDB yanıtının ne olduğu bilinmemektedir. Antirezorbtif ajanlar için kemik yıkım göstergelerinin azalması ve anabolik tedaviler için kemik yapım göstergelerinin artması tedaviye iyi bir cevap olarak kabul edilir (13).

Kaynaklar

1. Bluc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301:513-521
2. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med*. 1995;123(6):452-60.
3. Seeman E, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med*. 1983;75(6):977-83.
4. Forse'n L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int* 1999; 10:73-78
5. Haentjens P, Magaziner J, Colo'n-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152:380-390
6. Zebaze R, Seeman E. Age-related changes in bone remodeling and microarchitecture. In: Orwoll ES, Bilezikian JP, Vanderschueren D, eds. *Osteoporosis in men*. San Diego: Academic Press 2010; 167-178
7. Riggs BL, Melton 3rd LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Peterson JM, Rouleau PA, McCollough CH, Bouxsein ML, Khosla S. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004;19:1945-1954
8. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000; 106:1553-1560
9. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:204-210
10. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008;358(14):1474-82.
11. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of KMY in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033-46.
12. Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, Itoi E, Rizzoli R, Boonen S, Geusens P, Minne HW The role of exercise in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8:138-144
13. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS; Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1802-22.
14. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-66.

15. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604–610
16. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:719–725
17. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1216–1226
18. Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, Wyland JJ, Lee H, de la Paz AV, Gibson K, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2882–2887
19. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporos Int* 2004; 15(12):992-7.
20. Christmas C, O'Connor KG, Harman SM, Tobin JD, Münzer T, Bellantoni MF, Clair CS, Pabst KM, Sorkin JD, Blackman MR. Growth hormone and sex steroid effects on bone metabolism and bone mineral density in healthy aged women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:M12–M18
21. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad Jr JG, Strom BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1966–1972

GEBELİK VE LAKTASYONA BAĞLI OSTEOPOROZ

Dr. Ayşegül Atmaca

Gebelikte Kemik Metabolizması

Gebelik ve laktasyonda kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) değişimleri değerlendirmenin metodolojik, teknik ve etik sorunları vardır (1,2).

- Osteoporoz tanısında günümüzde altın standart kabul edilen dual enerji x-ray absorptiyometre (DXA) radyasyon maruziyeti nedeniyle gebelikte önerilmemektedir. Dolayısıyla gebelik sırasındaki değişimler monitörize edilememektedir.
- Az sayıda hastayla yapılan çalışmalarda veriler ya gebelik süresince ardışık periferik KMY ile veya gebelik öncesi ve sonrasında yapılan santral/periferik KMY ile elde edilmiştir.
- Ayrıca KMY ölçümleri yumuşak doku değişikliklerinden etkilenebilir ve gerçek durumu yansıtmayabilir.
- Eski çalışmalarda single photon absorptiyometre ile önkol ölçümleri yapılmış, KMY'de gebelik boyunca anlamlı değişiklik saptanmamıştır.
- Yakın dönemde yapılan çalışmalarda topuk ultrasonografisi veya önkol periferik kantitatif kompüterize tomografi kullanılmış ve tekrarlayan ölçümlerde özellikle üçüncü trimesterde olmak üzere progresif kemik kaybı olduğu gösterilmiştir.

Yapılan yapılan çalışmalarda gebelik boyunca trabeküler kemik kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (toplam %3-5) (2-5). Kemik döngü belirteçleri hemodilüsyon, glomerüler filtrasyon hızı, uterin, plasental ve fetal katkı nedeniyle değişken olabilmekle birlikte genel olarak kemik yıkım

belirteçlerinin gebelik boyunca arttığı; yapım belirteçlerinin gebeliğin erken döneminde azalıp, daha sonra arttığı gösterilmiştir. Gebelikte kemik döngüsü artmaktadır.

Laktasyon Döneminde Kemik Metabolizması

Laktasyon döneminde yapılan çalışmaların çoğu kesitsel veya olgu-kontrol çalışmasıdır. Yapılan çalışmalarda trabeküler kemik kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Laktasyonu uzun süren kadınlarda kemik kaybı daha fazla bulunmuştur.

Yapılan 10 çalışmanın analizi sonucunda postpartum emziren kadınlarda ilk 3- 6 ayda lomber vertebra ve kalçada %3-10 kemik kaybı saptanmıştır. Bu kayıp gebelikteki kayıptan daha fazladır. Laktasyonun kesilmesi veya azalması ve menstrüasyonun tekrar başlamasıyla KMY 6-18 ay içinde erken postpartum KMY değerlerine tekrar ulaşır.

Laktasyonda kemik kaybindan sorumlu tutulan faktörler laktasyon ve amenore süresi ve postpartum dönemde artan PTHrP (parathormon related peptid) düzeyleridir. Kemik döngü belirteçleri de kemik kaybıyla paralel olarak artmaktadır.

Gebelik ve laktasyon döneminde ortaya çıkan kemik kaybının uzun dönemde kemik frajilitesine yol açıp açmadığı bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda parite ve laktasyonun postmenapozal osteoporoz ve kırık riskini artırmadığı gösterilmiştir. Ancak bazı gruplar risk altındadır:

- İkiz/çoğul bebek emziren anneler
- Adolesan anneler
- Menapoza yakın anneler
- Over fonksiyonları gebelik öncesi bozuk olan anneler
- Gebelik öncesi KMY'si düşük olan anneler

Laktasyon sırasında verilen kalsiyum ve vitamin D suplementasyonunun kemik kaybindan koruyucu olduğu gösterilememiştir. NIH (National Institutes of Health) tarafından gebelik ve laktasyonda önerilen kalsiyum ve vitamin D miktarı aynı yaşta ki gebe olmayan kadınlarla aynıdır:

- Günlük kalsiyum miktarı: 14-18 yaş için minimum 1300 mg, maksimum 3000 mg. 19-50 yaş için minimum 1000 mg, maksimum 2500 mg.
- Günlük vitamin D miktarı: 14-50 yaş için minimum 600 IU, maksimum 4000 IU. Endocrine Society'nin 2011'de yayınladığı kılavuz önerisine göre gebelik ve laktasyonda günlük alınması gereken vitamin D miktarı 1500-2000 IU'dir (6).

Gebelik ve Laktasyona Bağlı Osteoporoz

Tanım: Çoğu gebelikte KMY'de bir miktar düşme olsa da gebeliğe bağlı osteoporoz nadir rastlanan bir durumdur. Gebelik veya hemen sonrasında genellikle vertebral kırıkla kendini gösteren bir durumdur (7-11).

Tanı: Gebeliğin son dönemlerinde veya erken postpartum dönemde şiddetli sırt ve bel ağrısı, boya kısalma osteoporotik kırığı düşündürmelidir. Semptomlar genellikle gebelik döneminde başlasa da, tanı gebelikten sonra konmaktadır. Bu hastalar direk grafiler ve DXA ölçümleriyle değerlendirilmelidirler. Bu hastalarda lomber vertebra KMY'sinin yaşa göre %50-75 daha düşük olduğu gösterilmiştir. Proksimal femur KMY'si de bir miktar düşebilir ancak apendiküler KMY genellikle normaldir.

Etyoloji: Gebelik ve laktasyonda meydana gelen osteoporozun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Birkaç faktör suçlanmaktadır:

- Çalışmaların çoğunda gebeliğin osteoporozu açmaktan çok gebelikten önce var olan osteoporozu açığa çıkardığı gösterilmiştir. Semptomların çoğu ise osteoporozdan çok gebelikteki postür değişikliklerine bağlanmaktadır.
- Düşük KMY'si olan kadınlarda uterusun vertebraya basısı nedeniyle kompresyon kırığı riski artmaktadır.
- Gebelikte artan kemik döngüsü nedeniyle kırık riski artabilir.
- Diyetle düşük kalsiyum alımı ve vitamin D eksikliği veya yetersizliği gibi faktörler de kemik kaybını hızlandırabilir.
- Laktasyonda ise PTHrP düzeylerinin artmasıyla kemik döngüsü artmakta ve kemik kaybı hızlanmaktadır.
- Tedavi: Gebelik ve laktasyona bağlı osteoporoz genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Laktasyonun bitmesiyle KMY artmaya başlar. Şiddetli olgularda kalsiyum, vitamin D ve kalsitonin verilebilir. Bisfosfonatlar gebelik ve laktasyonda kontrendikedir. Ancak şiddetli olgularda laktasyon kesilerek antiresorptif tedavi verilebilir.

Kalçanın Geçici Osteoporozu

Tanım: Gebeliğin idiyopatik osteoporozu olarak da adlandırılır. Gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde ortaya çıkan unilateral veya bilateral kalça osteoporozudur. Femur başında ağrı ve demineralizasyon ile seyrederek (12).

Tanı: Gebeliğin üçüncü trimesterinde unilateral veya bilateral kalça ağrısı veya kırığı olanlarda ve kalça hareketleri kısıtlı olanlarda şüphelenilmelidir. Daha önceden bir travma öyküsü veya eşlik eden bir hastalık öyküsü yoktur. Ayırıcı tanıda; osteonekroz, enfeksiyon, inflamatuvar hastalık, primer veya metastatik karsinom, villonodüler sinovit düşünülmelidir. Tanı genellikle klinik bulgular ve öyküye dayansa da görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda gerekli olabilir.

- Direk grafiler: Gebelikten hemen sonra çekilebilir.
- DXA: Gebelikten hemen sonra çekilebilir.
- Magnetik rezonans görüntüleme: Gebelik sırasında ve laktasyonda çekilebilir. Kemik yoğunluğunda düşüklük ve eklem aralığında efüzyon görülebilir.
- Ultrasonografi: Eklem aralığında efüzyonu gösterebilir.

- Nadiren teknisyum difosfonatlı radyonüklid incelemesi osteonekroz, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmek için gerekebilir.
- Bazı hastalarda idrar hidroksiprolin, serum alkale fosfataz ve eritrosit sedimentasyon hızında hafif artış ve kalsitriol düzeylerinde hafif düşüklük saptansa da laboratuvar bulguları genellikle normaldir.

Etyoloji: Kalçanın geçici osteoporozunda etyolojik faktör olarak gebelikteki hormonal ve mineral değişikliklerden çok lokal faktörler suçlanmaktadır. Yapılan bir çalışmada kalçanın geçici osteoporozu bulunan gebelerin annelerinde kırık öyküsü saptanmıştır. Bu nedenle etyolojide genetik yatkınlık olduğu da düşünülmektedir. Etiyolojik olarak suçlanan faktörler şunlardır:

- Femoral venöz staz
- Pelvik sinir kompresyonu
- İskemi
- Travma
- Viral enfeksiyonlar
- Kemik iliği ödemi
- Fibrinolitik sistem değişiklikleri
- İmmobilizasyon
- Fetusun obturator sinire basısı
- Adrenal korteks aktivitesinin artması

Tedavi: Genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Postpartum 6-12 ay içinde kendiliğinden düzelir. Doğumdan hemen sonra semptomların düzeldiği olgular da bildirilmiştir. Semptomatik düzelmeye birlikte radyolojik bulgular da düzelir. Çok ciddi ağrısı olan ve bilateral tutulumu olan olgulara elektif sezaryen önerilebilir. Tedavide yatak istirahati ve progresif ambülasyon önerilir. Ağrı için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kuvvetli analjezikler verilebilir. Kalça kırığı olan olgularda internal fiksasyon ile kapalı veya açık redüksiyon bildirilmiştir.

Diğer Durumlar

Heparine Bağlı Osteoporoz: Gebelikte tromboembolik olay riski artmaktadır ve endikasyonu olan kadınlar uzun süre heparin kullanmak zorunda kalmaktadır. Bu da heparine bağlı osteoporoz (%30) ve vertebral kırık (%2) sıklığını artırmaktadır. Bu hastalarda heparinin mümkün olan en düşük dozda kullanılması önerilmektedir. Bazı çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparinin daha koruyucu olduğu gösterilmişse de bu konudaki kanıtlar yetersiz kalmaktadır. Heparine bağlı osteoporozda suplemental kalsiyum, D vitamini veya kalsitriolün etkinliği kanıtlanamamıştır.

Magnezyum Sulfata Bağlı Osteoporoz: Preterm eylemi geciktirmek için kullanılan magnezyum sulfatın uzun süreli verilmesinin hipokalsemi,

hiperkalsiüri, infantil osteopeni ve konjenital raşitizme yol açtığını bildiren yayınlar mevcuttur. Magnezyum sulfatın KMY üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Ayrıca bu hastalarda uzun süreli immobilizasyon, gebelikte meydana gelen KMY değişiklikleri ve heparin ve kortikosteroid gibi tedavilerin verilmesi magnezyum sulfatla osteoporoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Öneriler (13)

- Gebelik ve laktasyon döneminde rutin kemik taraması önerilmemektedir.
- Gebeliğin son dönemlerinde ve postpartum dönemde şiddetli sırt ve bel ağrısı olan kadınlar postpartum dönemde direk grafiler ve DXA ile değerlendirilebilir.
- Gebelik ve laktasyona bağlı osteoporoz genellikle kendi kendini sınırladığı için tedavi gerekmez.
- Gebelik ve laktasyonda alınması önerilen kalsiyum ve vitamin D miktarı aynı yaştaki gebe olmayan kadınlarla aynıdır.
- Önerilen günlük kalsiyum miktarı: 14-18 yaş için minimum 1300 mg, maksimum 3000 mg; 19-50 yaş için minimum 1000 mg, maksimum 2500 mg'dır.
- Önerilen günlük vitamin D miktarı: 14-50 yaş için minimum 600 IU, maksimum 4000 IU'dur.
- Şiddetli olgularda kalsitonin de verilebilir. Bisfosfonatlar kontrendikedir. Ancak şiddetli olgularda laktasyon kesilerek antiresorptif tedavi verilebilir.
- Üçüncü trimester sonlarında ve erken postpartum dönemde unilateral veya bilateral kalça ağrısı ve kalça hareketlerinde kısıtlılık olan kadınlarda geçici kalça osteoporozu düşünülmelidir.
- Gebeliğin geçici kalça osteoporozu 6-12 ay içinde kendiliğinden düzelir. Yatak istirahati, progresif ambülasyon ve analjeziklerle semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Kalça kırığı olan olgularda ise ortopedi konsültasyonu istenerek gerekirse redüksiyon uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Gambacciani B, Spinetti A, Gallo R, Cappagli B, Teti GC, Facchini V. Ultrasonographic bone characteristics during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 890-893.
2. Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Maternity and bone mineral density. *Acta Orthopaedica* 2005; 76: 2-13.
3. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 105-118.
4. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LM, Dibba B, Beavan SR, Cole TJ. Bone changes after 3 months of lactation: Influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 685-692.

5. Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Female reproductive history and the skeleton. A review. *BJOG* 2005; 112: 851-856.
6. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997; 337: 523-528.
7. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-Consumer/>.
8. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind/>.
9. Wagman RB, Marcus R. Osteoporosis associated with pregnancy. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (eds). *Osteoporosis Volum 2*, 3rd edn. Elsevier Academic Press, San Diego, CA, 2008; 1375-1385.
10. Liel Y, Atar D, Ohana N. Pregnancy-associated osteoporosis: Preliminary densitometric evidence of extremely rapid recovery of bone mineral density. *South Med J* 1998; 91: 33-35.
11. Dunne F, Walters b, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 487-490.
12. Wood ML, Larson CM, Dahners LE. Late presentation of a displaced subcapital fracture of the hip in transient osteoporosis of pregnancy. *J Orthop Trauma* 2003; 17: 582-584.
13. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.

KRONİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA METABOLİK KEMİK HASTALIĞI

Dr. Fulden Saraç

Tanım

Kronik karaciğer hastalıklarında, hepatik osteodistrofi, osteoporoz ve osteomalazi görülebilir

Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Kırık için risk faktörleri; ileri derecedeki karaciğer hastalığı, düşük VKI ($<19 \text{ kg/m}^2$), fazla alkol kullanımı, uzamış glukokortikoid tedavi ($>5 \text{ mg/gün}$ prednizolon 3 aydan fazla), fiziksel inaktivite, önceden fragilite kırığı varlığı, annede kalca kırığı, prematür menapoz (yaş <45 yaş), hipogonadizm ve bilirubin düzeyinde 3 kat artışın olmasıdır.

Kronik Karaciğer Hastalığı Olanlarda DXA Endikasyonları

Fragilite kırığı öyküsü olanlara, uzun süreli glukokortikoid kullananlarda, tranplantasyon öncesi, sirotik, bilirubini 3 kat yüksek olanlar hastalarda DXA yapılması önerilir. Primer biliyer sirozu (PBS) olan hastalara risk faktörlerine bakılmaksızın tanı sırasında DXA'nın yapılması önerilir.

Takip: KMY değeri normal veya osteopenik olanlarda hastaya ait risk faktörlerinin varlığına göre 1- 2 yılda bir, transplant hastalarında 6 ayda bir ve bisfosfanat tedavisi alanlarda yılda bir DXA ölçümü yapılması önerilir.

Laboratuvar değerlendirme: Serum $25(\text{OH})_2 \text{ D}_3$ kalsiyum, ve fosfor düzeyleri ölçülmelidir. Hastada sekonder osteoporoz açısından bulgu varsa gerekli ek tetkikler yapılabilir.

Tedavi

Kalsiyum ve D Vitamini

Serum 25 (OH) D₃ düzeyleri düşük, bilirubini yüksek, emilim bozukluğu olanlarda D vitamini tedavisinin parenteral verilmesi uygundur. D vitamin düzeyi normal olanlarda 1500-2000 IU/gün vitamin D önerilir.

Günlük kalsiyum alımının (beslenme ile alınan kalsiyum da dikkate alınarak) 1000-1200 mg/gün olması önerilir.

Bisfosfonat Kullanım Endikasyonları

Postmenapozal osteoporozlu kronik karaciğer hastalığı olan kadınlarda; bisfosfonatların oral kullanımı sirozlu hastalarda irritasyon yapabileceğinden i.v bisfosfonat tercih edilebilir.

Transplantasyon önce/sonrasında i.v bisfosfonat, kronik karaciğer hastalığında bisfosfonatlarla kırıkların önlendiğini gösteren uzun süreli çalışma yoktur.

Raloxifen, stronsiyum ve teriparatidin kronik karaciğer hastalığında kullanımına ait yeterli veri yoktur.

Kronik Karaciğer Hastalığında Osteoporoz Tanı ve Tedavisi

- Fragilite kırığı öyküsü olanlara, uzun süreli kortikosterid kullananlara, transplantasyon öncesi ve sirotik, bilirubini 3 kat yüksek olanlar hastalara uygulanır. Primer biliyer sirozu (PBS) olan hastalara tanı sırasında DXA'nın yapılması önerilir,
- KMY değeri normal veya osteopenik olanlarda hastaya ait risk faktörlerinin varlığına göre 1- 2 yılda bir, transplant hastalarında 6 ayda bir ve bisfosfonat tedavisi alanlarda yılda bir DXA yapılması önerilir.
- Serum 25(OH)D, kalsiyum, ve fosfor düzeyleri ölçülmelidir.
- 25 (OH)D düzeyleri düşük, bilirubini yüksek, emilim bozukluğu olanlarda parenteral D vitamini verilmesi uygundur. D vitamini düzeyi normal olanlarda 1500/2000IU/gün po önerilir.
- Günlük kalsiyum 1000-1200 mg /gün önerilir (beslenme ile alınan kalsiyum alımı da dikkate alınarak).
- Endikasyon durumunda oral bisfosfonatların kullanımı sirozlu hastalarda gastrik irritasyon yapabileceğinden i.v bisfosfonat tercih edilebilir.
- Transplantasyon önce /sonrasında i.v bisfosfonat tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. AGA Technical Review On Osteoporosis IN Hepatic Disorders. Gastroenterology 2003; 125: 941- 966.
2. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. Gut 2002; 50(suppl 1):1-9.
3. Hay, JE. Bone disease in cholestatic liver disease. Gastroenterology 1995; 108: 276- 83.
4. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H. Prolonged-efficacy of bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease. J Med Virol 2008; 80: 1302- 7.

İLACA BAĞLI OSTEOPOROZ

Dr. Zeynep Cantürk

Çeşitli hastalıkların tedavisinde rutin olarak kullanılan ilaçlar kemikler üzerine olumsuz etki gösterebilmektedirler. Bu klinik problemin farkındalığı yeterli olmadığından çoğunlukla önleyici girişimlerde bulunulmamaktadır. İlaça bağlı en sık osteoporoz (İOP) nedeni glukokortikoidler olmakla birlikte başka pek çok ilaç kemik mineral yoğunluğunu (KMY) azaltıp kırık riskinde artışa neden olabilmektedir.

İlaça Bağlı Osteoporozun Değerlendirilmesi

Bir bireyin riskini belirlemede ilk basamak geçmişte ve halihazırda kullandığı ilaçlarla ilgili eksiksiz bir anamnez almaktır. Eskiye ait ilaç öyküsünü bilmek KMY kaybının önceki tedavilerden kaynaklandığını göstermede büyük önem taşımaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen fraktür risk değerlendirme aracı (FRAX), 10 yıllık osteoporotik ve kalça kırığı olasılığını belirlemektedir. FRAX da herhangi bir zamanda glukokortikoid kullanımı ve halen sigara ve alkol kullanımı dışında farmakolojik ajan kullanımı değerlendirmeye alınmamaktadır. Buna bağlı olarak, FRAX ile halen glukokortikoid kullanan ve İOP'a neden olan diğer ilaçları kullananlarda kırık riski daha düşük olarak tahmin edilebilmektedir.

Dual Enerji Absorbsiyometri (DEXA), ilaçlarla ilişkili KMY değişikliklerini değerlendirebilmektedir, ancak cihazın sensitivitesine bağlı olarak, KMY kayıplarının ölçülebilir olması için en az 6-12 aylık tedavi alımı olması gereklidir.

DEXA Z-skoru osteoporozun sekonder nedenlerini gösterebilmekle birlikte, bu skorun İOP'da güvenilirliği kesin olarak kanıtlanmamıştır (1).

İlaça Bağlı Osteoporoz Nedeni Olarak Hormonal Tedaviler

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler inflamatuvar hastalıkların, otoimmün hastalıkların, neoplazilerin tedavisinde ve organ transplantasyonlarından sonra sık kullanılan ajanlardır. Glukokortikoidlere bağlı osteoporoz, sekonder osteoporozun da en sık nedenlerindendir. Glukokortikoidlerin bu konuda ana etki mekanizması ise osteoblastik deferansiyasyon ve fonksiyonu bozarak kemik yapımını azaltmalarıdır (2).

Glukokortikoidler başlıca trabeküler kemiği etkilemekte, tedavinin ilk aylarında görülebilen ve asemptomatik olabilen vertebral kırık riskinde artışa neden olmaktadır. İlk etkilenen trabeküler kemik olmakla birlikte, uzun süren tedaviler sonrasında hem trabeküler hem de kortikal kemik etkilenmektedir (3).

Glukokortikoid (GK) dozu ve süresi arttıkça kırıklar artmaktadır. 2,5 mg/gün kadar düşük dozlarda bile kırık riski artmakta, bundan hem kadınlar hem de erkekler etkilenmektedir. Tedaviye başladıktan sonra 3-6 ay içinde kırık riski artmakta, süre uzadıkça da artış devam etmektedir. KMY azalması en fazla GK tedavisinin 6-12. aylarında görülmektedir. Toplam kemik kaybı miktarı %3-27 civarındadır (1,3).

Önleme ve Tedavi

Pek çok ülkenin GK'e bağlı osteoporozu önlemeye ve tedaviye yönelik klavuzu bulunmaktadır. Bunlarda genellikle ilk basamak GK'i altta yatan hastalığı tedavi edebilecek en düşük doza indirmek veya tamamen kesmektir. En son olarak Kasım 2010'da American College of Rheumatology (ACR) tarafından yeni bir klavuz yayınlanmıştır (4).

GK'e bağlı OP'da kırıklar, postmenopozal osteoporozdan daha yüksek KMY seviyelerinde oluşmaktadır. Dolayısıyla postmenopozal osteoporozla yönelik klavuzlar GK'e bağlı OP için uygun değildir, bu nedenle hastalar KMY de T skoru ≤ -1 ila $-1,5$ ise tedavi edilmelidirler (3).

GK kullanan ve kullanacak olan hastalarda yaşam tarzı değerlendirmeleri ve değişiklikleri de yapılmalıdır. GK'lerin kalsiyum dengesi üzerine negatif etkilerini düzeltmeye yönelik girişimlerde bulunulabilir. 24 saat idrar kalsiyum atılımı ölçülebilir ve 300 mg'ın üzerindeyse azaltmaya yönelik hidroklorotiazid ilavesi yapılabilir, sodyum 2-3 gr/gün'e kısıtlanabilir. Sigara kullanımı kısıtlanır. Yük taşıma ve germe egzersizleri önerilir. Bazı klavuzlar 1500 mg/gün kalsiyumun besinle veya takviye şeklinde alınmasını önerir. 800-1000 ünite D vitamininin alınması da sağlanmalıdır. Bazal ve takipte DEXA ölçümleri yapılmalıdır (1,4). Yenilenen ACR klavuzunda bunlara ek olarak, düşme riskinin değerlendirilmesine, boy ve 25-OH D ölçümüne, frajilite kırıklarına ve vertebral kırık değerlendirilmesi için vertebra radyolojik incelemesine de yer verilmiştir. Farmakolojik

öneriler postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzeri erkekler için (Şekil 1); fragilite kırığı öyküsü olan, doğurganlık potansiyeli olmayan premenopozal kadınlar ve 50 yaşın altındaki erkekler için ve fragilite kırığı öyküsü olan doğurganlık potansiyeli olan premenopozal kadınlar için (Şekil 2) ayrı ayrı şekillendirilmiştir. Tablo 1'de ise hastayı daha yüksek riskli kategoriye dahil edebilecek klinik faktörler görülmektedir (4).

Tablo 1: GK'e bağlı OP için bireyi daha yüksek risk kategorisine taşıyabilen klinik faktörler

Vücut kütle indeksinin düşük oluşu
Ailede kalça kırığı öyküsü
Sigara içiyor olmak
≥ 3 /gün alkollü içecek
Günlük GK dozunun yüksek olması
Kümülatif GK dozunun yüksek olması
i.v. Pulse GK kullanımı
Santral KMY ölçümünde azalma (en az anlamlı değişikliği aşan)

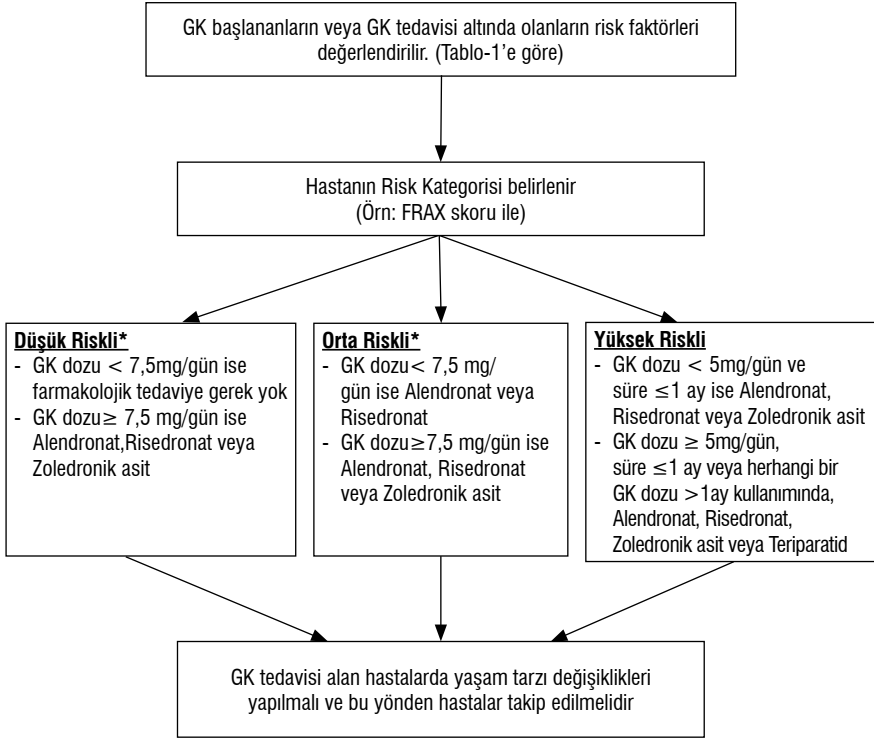
GK'e bağlı OP'un önlenmesinde ve tedavisinde başlıca bisfosfonatlar kullanılır ve çoğu klavuz bu ilaçların kullanımını önermektedir. Halen GK'e bağlı OP'da önerilen bisfosfonatlar Alendronat (70 mg/hafta veya 10 mg/gün) ve Risedronat (35 mg/hafta veya 5 mg/gün) dir. Son zamanlarda zoledronik asit te bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında yerini almıştır. Bisfosfonatlar hastalar GK tedavisi altındayken kullanılır, ancak anlamlı kemik kaybı olan bireylerde GK tedavisi kesildikten sonra da devam edilmesi gerekebilir (2).

GK'lere bağlı OP'da anabolik tedavi kullanımı GK'ler kemik yapımını azalttığından ideal gibi görünmekle birlikte son zamanlara kadar klavuzlarda yer almamakta idi.Yapılan çalışmalarda bisfosfonatlarla teriparatid karşılaştırıldığında KMY artışının ve kırık riskinde azalmanın teriparatid ile daha belirgin olduğu gösterilmiştir (5). 2010 ARC klavuzu teriparatid'e de yer verilmiştir. Bu klavuzda daha önce önerilen östrojen ve testosteron tedavilerine yer verilmemiştir (4)

Bisfosfonatlar yarı ömürleri uzun olduklarından ve plasentadan geçebildiklerinden fetal iskelet gelişimi üzerine olumsuz etki gösterebilirler. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda GK e bağlı OP tedavisinde kullanılırken yarar zarar oranı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir (2,4)

Seks Hormonu Modifiye Eden Ajanlar: Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri meme kanseri tedavisinde önemli bir ek tedavi olup, östrojen reseptörü pozitif hastalığı olan postmenopozal kadınlarda



Şekil 1: GK tedavisi alan veya yeni başlanan postmenopozal kadınlar ve >50 yaş erkeklerle yaklaşım.

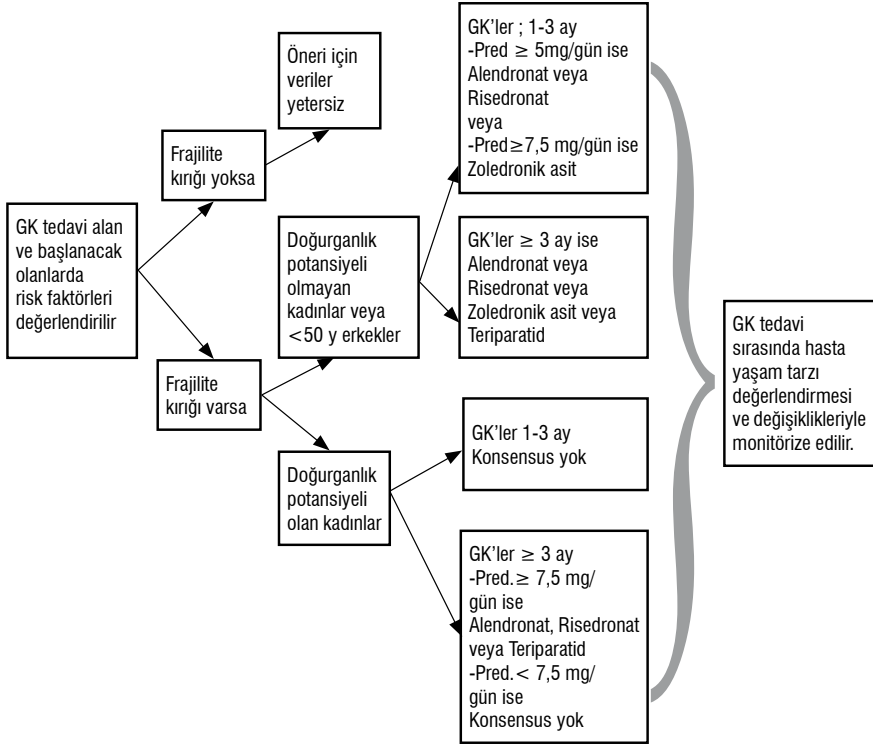
*Düşük veya orta riskli hastalar için öneriler ≥ 3 ay GK kullanacağı tahmin edilenler veya kullanmakta olanlar içindir.

hastalısız yaşam süresini uzatmakta ve metastatik hastalık gelişimini azaltmaktadır. Kemik sağlığı üzerine etkilerini östrojen düzeylerini azaltarak gerçekleştirmektedir (6).

Aromataz inhibitörleri ile ilişkili kemik kaybının derecesi çalışmadan çalışmaya değişmekte ve büyük ölçüde popülasyona ve çalışılan anatomik lokalizasyona bağlıdır. Bununla beraber anastrozol, letrozol, tamoksifen gibi ajanlarla 2-5 yıllık periyotta KMY'de %2-7 azalma gözlenmektedir (6). Hem kalça, hem de vertebrada kemik kaybı olmakla birlikte klinik çalışmalarda gözlemlenen kırıkların çoğunluğunu vertebral kırıklar oluşturmaktadır (7).

Önleme ve Tedavi

Aromataz inhibitörü başlanmadan önce risk faktörleri, bazal KMY, D vitamini durumu ve kalsiyum alımı değerlendirilmelidir. KMY'si normal olan ve diğer risk faktörleri bulunmayan kadınlarda, ilaç kullanımı sırasında risk ve KMY değerlendirmesi her 2 yılda bir tekrarlanmalıdır, buna rağmen KMY'den bağımsız olarak frajilite kırıkları gelişebilir (3). İki ya da daha fazla risk faktörü



Şekil 2: GK kullanan ya da yeni başlanan premenopozal kadınlara ve 50 yaşın altındaki erkeklere yaklaşım. pred= prednizon.

olan (aile öyküsü, düşük vücut ağırlığı gibi), önceden osteopenisi olan veya osteoporozu tespit edilmiş olan kadınlarda bisfosfonat tedavisi düşünülmelidir.

Aromataz inhibitörlerine bağlı kemik kaybına yönelik bisfosfonat tedavisinin etkinliği ile ilgili veriler sınırlıdır. Oral risedronat ve intravenöz zoledronik asitin kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir, ancak kırık üzerine etkileri bilinmemektedir (8).

Denosumab, RANKL'a karşı monoklonal bir antikor olup, aromataz inhibitörüne bağlı kemik kaybını önlemede etkili bulunmuştur (9).

Seks Hormon Modifiye Ediciler: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonistleri

Prostat kanserinde antiandrojenik etkilerinden yararlanmak üzere kullanılırlar. İki ila dört haftada hipofiz bezine etkiyle testosteron salınımını tamamen bloke ederler ve sonuçta ortaya çıkan hipogonadizm erkek osteoporozu için majör risk faktörü olarak rol oynamaktadır (10)

GnRH agonistlerinin kemik üzerine etkileriyle ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Geniş retrospektif kohort bir çalışmada tanıdan 5 yıl sonra yaşayan hastalarda kırık gelişme oranı, androjen azaltıcı tedavi alanlarda %19,4 almayanlarda ise %12,6 oranında saptanmıştır (11).

GnRH agonistleri kadınlarda endometriozis ve premenopozal meme kanserinde kullanılmaktadır. Östrojen salınımını baskılar ve kemik kaybına neden olurlar. Tedavi sırasında %6 oranında KMY azalması görülmekte, ilacın bırakılması ile de iyileşme olmaktadır. KMY'si normal olan kadınlarda bu ajanlarla tedavi fragilite kırık riskini artırmayabilir (12)

Önleme ve Tedavi

Genel yaklaşım KMY'ne ve/veya fragilite kırıklarının gelişmesine dayanır. Normal KMY'si olan erkekler için yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı sağlanmalı, 2 yılda bir KMY ölçümü yapılmalıdır. KMY'de osteopeni saptanırsa kalsiyum ve D vitamini ilave olarak başlanmalı, 6-12. aylarda KMY tekrar değerlendirilmelidir. KMY'ye göre osteoporozu olan veya fragilite kırığı gelişen erkeklerde kalsiyum ve D vitamini takviyesi yapılmalı ve bisfosfonat tedavisi açısından değerlendirilmelidir (13).

Alendronat ve i.v. zoledronik asit ile yapılmış çalışmalarda bir miktar KMY artışı görülmüş olmakla birlikte kırık önleyici etkileri ile ilgili kanıt bulunmamaktadır.

Bu amaçla son zamanlarda RANKL için monoklonal antikor olan Denosumab da kullanılmış ve randomize kontrollü çalışmalarda hem KMY üzerine olumlu etkisi görülmüş hem de vertebral kırık görülme sıklığını azaltmıştır (14).

Tiroid Replasman Tedavisi

Hipertiroidizm ve aşırı tiroid hormonu verilmesi kemik rezorbsiyonunda artışa bağlı kemik kaybında artışa ve kırıklara neden olmaktadır. TSH konsantrasyonlarına göre kemik kaybının değerlendirildiği bir çalışmada, yaşlı kadınlarda TSH'nın 0,1 mIU/L'den daha az olması durumunda, 0,5-5,5 mIU/L arasında olmasına göre, vertebral kırık oranı 4,5 kat, kalça kırığı oranı ise 3,6 kat daha artmış olarak bulunmuştur (15).

Önleme ve Tedavi

Tiroid replasman tedavisi sırasında hedeflenen TSH düzeyi ile ilgili herhangi bir klavuz bulunmamaktadır. Aşırı TSH supresyonu KMY'de azalmaya neden olduğu için yıllık TSH ölçümleri yapılmalı, tiroid hormon replasmanı TSH 1,5-1,8 mIU/L'nin üzerinde olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kalsiyum ve D vitamini ilavesi yapılmalıdır, kırık riski yüksek olgular antirezorbtif ilaçlar ile tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, uzun süreli TSH supresif tedavi bisfosfonatların KMY üzerine olumlu etkilerini azaltabilirler (16).

Nörolojik ve Psikiyatrik İlaçlarla Gelişen Osteoporoz

Antiepileptikler

Osteoporoza neden olan antiepileptik ajanlardan eski ajanlar (fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin gibi) ve yeni ajanlardan oksikarbazepin karaciğer enzim induksiyonu yaparlar. Valproik asit karaciğer enzimlerini inhibe eder ve KMY ve kırık üzerine etkileri değişkendir. Yeni ajanların kemik üzerine etkileri olmayabilir veya henüz toksisiteyi belirleyecek yeterli veri bulunmamaktadır (1).

Antiepileptik ilaçların KMY azaltıcı ve kırık riskini artırıcı etkileri D vitamini metabolizması üzerine etkileri yoluyla olmaktadır. CYP24A1 enzimlerinin induksiyonu D vitamininin inaktif metabolitlere dönüşümünü artırır. Bir metaanalize göre KMY kayıpları kalçada vertebraya göre daha fazla görülmektedir. Bu çalışmaya göre antiepileptik ilaçlar osteoporotik kırık relatif riskini 2,2 kat artırmışlardır (17).

Önleme ve Tedavi

Osteoporoz riski yüksek olan bireylerde eski antiepileptik ajanların yerine kemik üzerine daha güvenilir olan yeni antiepileptiklerin başlanması düşünülmelidir. Belirli antiepileptikler D vitamini eksikliğine neden oldukları için 25 OH vitamin D düzeylerini takip etmek ve günde 2000-4000 ünite civarında yüksek D vitamini alımını sağlamak gereklidir (1).

Antidepresanlar

Düşme riskini artırarak kırık riskini artırır. Serotonin kemik remodelingi üzerine negatif etkisi de bu grup ilaçların kemik kırılabilirliğini artırıcı etkisine katkıda bulunur. Epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde herhangi bir antidepresan ile kırık relatif riskinin %60 olduğu, riskin SSRI kullanımıyla diğer antidepresanlardan %35 daha fazla olduğu rapor edilmiştir (18).

Önleme ve Tedavi

Bu grup ilaçlar için özel bir tavsiye bulunmamaktadır. Kırık riski yüksek olan hastalar için düşme riski düşük olan ve 5-HT inhibisyon derecesi düşük olan ajanlar tercih edilmelidir. İlaç kesildikten sonra kırık riski azalabileceğinden, tedavi gerekliliği açısından sürekli olarak değerlendirilmelidir (19).

Diğer İlaçlar

Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar (TZD), PPAR-gama nükleer transkripsiyon faktörünün agonistleridir. Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır. Osteoblast

diferansiasyonunu ve foksiyonunu bozarak kemik formasyonunu bozarlar. 10 randomize kontrolü çalışmanın metaanalizinde TZD kullananlarda kontrol grubuna göre kırık için relatif risk artışı %45 olarak bulunmuştur. Erkeklerde risk artışı görülmezken, kadınlarda kırık riski iki kat artmış olarak bulunmuştur (20). Uzun süreli TZD tedavisiyle postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kırık riskinin 4 kata kadar arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Risk artışı tedavi süresiyle ilişkili olup, 12-18 ay kullanım sonrasında anlamlıdır (3).

Önleme ve Tedavi

Bu tür ilaca bağlı OP için özel bir tavsiye bulunmamaktadır. OP'u olan ve kırık riski yüksek olan hastalarda TZD'lerden kaçınılmalıdır.

Kardiyovasküler Hastalıklar İçin Kullanılan İlaçlar

Heparin ve Warfarin

Venöz tromboembolizmi önleme ve tedavide kullanılmaktadır. İn vivo heparin kemik yapımını azaltır, kemik rezorbsiyonunu artırır. Günde 15 000 ünitenin üzerinde ve 3 aydan fazla kullanımda kemik üzerinde olumsuz etkileri ortaya çıkmaktadır. %2-3 oranında kırık, %30 civarında KMY azalması rapor edilmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin iskelet üzerine etkileri heparine benzer olmakla birlikte kemik kaybı daha az oranda görülmektedir. Warfarin'in KMY'ni azalttığına ve kırık oranını artırdığına dair veri bulunmamaktadır (1).

Önleme ve Tedavi

Uzun dönem antitrombotik veya antikoagülan tedavi gereksinimi olduğunda, kemik kaybını azaltmak için düşük molekül ağırlıklı heparin ve warfarin önerilmektedir (1). Ayrıca yeni bir antikogülan olan fondaparinux kemik kaybına neden olmadığından osteoporotik hastalarda heparine alternatif olarak kullanılabilir (3).

Loop Diüretikleri

Kemik üzerine olumlu ve olumsuz olmak üzere kompleks bir etki söz konusudur. Kırık artışı ve KMY azalması ile ilgili çalışma sayısı yeterli değildir. Mevcut çalışmaların sonuçları da birbiriyle çelişkilidir (1). Bazı çalışmalarda uzun süre bu ilaçların kullanımıyla postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde KMY'nin azaldığı, kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (3).

Önleme ve Tedavi

Özel bir öneri söz konusu değildir. Kullanılırken yarar zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır.

Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (PPI) üst gastrointestinal sistem hastalıklarında mide asidini azaltmak amacıyla kullanılırlar. Kalsiyum emilimi üzerine olumsuz etkiyle sekonder hiperparatiroidizm ve kemik rezorbsiyonunda artışa neden olmaktadır. İlacın dozuna ve tedavi süresine bağlı olmak üzere KMY'de azalmaya ve kırık riskinde artışa neden olurlar. Kırık riski tedavinin bırakılmasından 1 yıl sonra azalmaktadır (3).

Önleme ve Tedavi

İlk basamak PPI gerekliliğini sık sık değerlendirerek aşırı kullanımını önlemektir. H2 reseptör blokörlerinin kemik üzerine olumsuz etkisi olmadığı için gerektiğinde PPI yerine kullanılabilir. Ayrıca diyet kalsiyumu artırılmalı, kalsiyum ve D vitamini ilavesi yapılmalıdır. Asitten bağımsız olan kalsiyum sitrat preparatları da tercih edilebilir (1).

İmmün Sistem Üzerine Etkili İlaçlar

Kalsinörin İnhibitörleri

Organ transplantasyonu uygulanan hastalarda glukokortikoidlerle birlikte kullanılan immünsupresan ajanlardır. Siklosporin ve takrolimus in vivo kemik rezorbsiyonunu artırarak kemik kaybına neden olmaktadır. Kırık riski hastanın yaşı ve altta yatan hastalığıyla ilişkilidir.

Önleme ve Tedavi

Kemik kaybı tedavinin ilk aylarında ortaya çıktığı için tedavi erkenden başlanmalıdır. Kemik kaybına karşı kalsiyum ve D vitamini ilavesi ile antirezorbtif tedavi düşünülmelidir (3).

Antiretroviral Tedavi

Human İmmün Deficiency virusu (HIV)'ndan etkilenen bireylerde morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olan ilaçlardır. Kemik rezorbsiyonunu artırıp, yapımını azaltarak KMY'ni azaltırlar (3).

Önleme ve Tedavi

Risk faktörleri azaltılıp, kalsiyum ve D vitamini ilavesi ile alendronat veya zoledronik asit ile antirezorbtif tedavi başlanır (3).

Kaynaklar

1. O'Connell MB, Borgelt LM, Bowles SK, Vondracek SF. Drug-induced Osteoporosis in the Older Adult. *Aging Health* 2010;6(4):501-518
2. RMR Pereira, JF de Carvalho, E Canalis. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic Diseases. *Clinics* 2010;65(11):1197-1205
3. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced Osteoporosis: Mechanisms and Clinical Implications. *The American Journal of Medicine* 2010; 123, 877-884
4. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care & Research* November 2010; 62: 11, 1515–1526
5. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
6. Ghazi M, Roux C. Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol* 2009; 23(6): 805–811.
7. Rabaglio M, Sun Z, Price KN et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1–98 trial. *Ann Oncol* 2009;20(9), 1489–1498
8. Valachis A, Polyzos NP, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D: Lack of evidence for fracture prevention in early breast cancer bisphosphonate trials: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;117(1), 139–145
9. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-4882.
10. Tammela T: Endocrine treatment of prostate cancer. *J. Steroid Biochem. Mol Biol* 2004; 92(4), 287–295.
11. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2), 154–164 .
12. Cann CE. Bone densitometry as an adjunct to GnRH agonist therapy. *J Reprod Med* 1998;43:321-330.
13. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR: Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004;100(5), 892–899.
14. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8), 745–755.
15. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134(7), 561–568.
16. Panico A, Lupoli GA, Fonderico F, et al. Osteoporosis and thyrotropin- suppressive therapy: reduced effectiveness of alendronate. *Thyroid* 2009;19:437-442.
17. Vestergaard P: Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112(5), 277–286.
18. Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M . Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30(2), 171–184.
19. van den Brand MW, Samson MM, Pouwels S et al. Use of anti-depressants and the risk of fracture of the hip or femur. *Osteoporos Int* 2009; 20(10), 1705–1713.
20. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in Type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1), 32–39.

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARDA OSTEOPOROZ

Dr. Fulden Saraç

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Metabolik Kemik Hastalığı

Tanım: İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) (Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olanların %18-42'sinde osteoporoz ve % 22-77'sinde osteopeni tanımlanmıştır.

Genel Bilgiler

İntestinal tutulumun genişliği, cerrahi rezeksiyon, vitamin D/kalsiyum malabsorbsiyonu, malnütrisyon, tedavide kullanılan ilaçlar (kolestiramin, steroid tedavileri vb.) inflamatuvar bağırsak hastalığında osteoporoz gelişiminde önemli rol oynar.

Yetişkinlerde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konulur konulmaz osteoporoz ve kırık riski açısından değerlendirmeli (bknz risk faktörleri) ve DXA ölçümleri yapılmalıdır.

İzlem: Yüksek riskli hastalarda (aktif hastalığı olan, >%10 kilo kaybı varlığı, VKI <20 kg/m², 65 yaş üzeri, 3 aydan fazla süre kortikosteroid kullanımı, frajilite kırığı, hipogonadizm, diğer sekonder osteoporotik nedenlerinin varlığında yılda bir DXA ölçümü ile izlenmelidir. Aktif hastalığı olmayan premenapozal kadın ve <50 y erkeklerde 2 yılda bir DXA değerlendirmesi önerilir.

Tedavi

Kalsiyum ve D Vitamini

Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde 1200- 1500 mg/gün kalsiyum verilmesi (kalsiyum sitrat iyi emilim özelliğinden dolayı tercih edilmelidir) gerekir.

İBH'da D vitamini eksikliği sık olduğundan 25 (OH) D₃ vitamini düzeylerine bakılması eksiklik/yetmezlik olanlarda yükleme tedavisi, D vitamini düzeyi normal olanlarda idame tedavisi 1000-2000 U önerilir.

Bisfosfonatlar

İBH bisfosfonat endikasyonları:

- >50 yaş ve postmenapozal kadın İBH'lı hastalar,
- Lomber bölge veya kalçada KMY skoru <-2.5 veya fragilite kırık öyküsü olanlar,
- KMY'de; T-skoru -1.0 and -2.5 arasında olup osteoporoz ve kırık için risk faktörlerinin olması veya 3 aydan sonra kortikosteroid kullanımının kesilememesi,

İBH'lı hastalar için selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ve teriparatid tedavi verisi bulunmamaktadır.

İrdeleme

- Yetişkinlerde inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı konulur konulmaz osteoporoz ve kırık riskli açısından değerlendirmeli ve DXA ölçümleri yapılmalıdır.
- Yüksek riskli hastalar yılda bir DXA ölçümü ile izlenmelidir. Aktif hastalığı olmayan premenapozal kadın ve <50 y erkeklerde 2 yılda bir DXA değerlendirilmesi önerilir.
- Yeterli D vitamini alımı (1500-2000 IU/gün) sağlanmalıdır.
- Malabsorbsiyon durumunda 3 ayda bir 300 000 i.m yapılması önerilir.
- Bisfosfonat endikasyonları: >50 yaş ve postmenapozal kadın İBH'lı hastalar, KMY skoru <-2.5 SD veya fragilite kırık öyküsü olanlar, KMY'de; T-skoru -1.0 SD ve -2.5 SD arasında olup osteoporoz ve kırık için risk faktörlerinin olması ve üç aydan uzun >5 mg kortikosteroid kullanımı olarak kabul edilir.

Kaynaklar

1. Bernstein, CN, Leslie, WD, Leboff, MS. AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. Gastroenterology 2003; 124: 795.
2. Lewis, NR, Scott, BB. Guidelines for Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease and Crohn's Disease. London: British Society of Gastroenterology 2007.
3. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995; 108: 417- 22.

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA METABOLİK KEMİK HASTALIĞI

Dr. Fulden Saraç

Tanım

İnflamatuvar romatolojik hastalıklardan; romatoid artritde (RA) ve ankilozan spondilitde (AS) osteoporoz görülür

Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Kalça kırığı riski; hastalığın uzun süresi, düşük VKİ ve oral glukokortikoidlerin kullanımıyla sıkı ilişkilidir. Vertebra kırığı riski; yaş, fonksiyonel yetersizlik, düşük VKİ, önceki vertebra dışı kırık, uzun süreli hastalık seyri ve uzun dönem glukokortikoid kullanımıyla artış gösterir.

AS'de; erkek cinsiyet, düşük VKİ, hastalık aktivitesi, yüksek oranda sindesmofit formasyonu ve hiperkifoz ile risk artar.

Osteoporoz Tanısı

Aktif hastalığı olanlar, 3 aydan fazla glukokortikoid tedavisi planlanan hastalarda KMY ölçümü yapılabilir. Diğer KMY ölçüm endikasyonları, bu grup için de geçerlidir.

AS, vertebra defektleri (sindesmofit, hiperkifoz) nedeni ile KMY ile vertebra incelemeleri yanlış olarak normal veya anormal çıkabilir. Bu olgularda QCT ile ölçüm önerilebilir.

Tedavi

Non-Medikal Yöntemler

Düzenli egzersiz (her gün en az 30 dakika ağırlık taşıyıcı tarzda), sigaranın kesilmesi, alkol alımının kısıtlanması ve düşmelerin önlenmesi sağlanmalıdır.

Medikal Yöntemler

Uzun süreli (3 aydan fazla) 5 mg/gün veya 3 aydan fazla süreli 7.5 mg/gün prednizon kullanımında;

Düşük riskli hastalarda GK dozu < 7,5mg/gün ise farmakolojik tedaviye gerek yok

Orta Riskli hastalarda GK dozu < 7,5 mg/gün ise alendronat veya Risedronat

Yüksek Riskli hastalarda GK dozu < 5mg/gün ve süre ≤1 ay ise alendronat, risedronat veya zoledronik asit-GK dozu ≥5mg/gün, GK dozu ≥5mg/gün, süre ≤1 ay veya herhangi bir GK dozu >1ay kullanımında, alendronat, risedronat, zoledronik asit veya teriparatid süre ≤1 ay veya herhangi bir GK dozu >1ay kullanımında, alendronat, risedronat, zoledronik asit veya teriparatid (Bkz Glukokortikoid Kullanımına Bağlı Osteoproz sayfa 101) ve, 1000-1200 mg/gün kalsiyum ve 1000-2000 IU/gün D vitamini verilmelidir. Kortikosteroid kullanıyorken, menstrasyon düzensizliği (oligomenore veya amenore) olan premenapozal kadınlarda kontrendikasyon yoksa oral kontraseptif önerilir.

Hipogonadizmi (kortikosteroid kullanımına bağlı) olan erkekler testosteron tedavisinden fayda görür.

Üç ay ve daha fazla 5 mg/gün prednizon tedavisi altında olan ve KMY değeri (lomber veya kalça) T skoru -1.0 SD altında olan hastalarda kemik kaybının önlenmesi için tedavi önerilir.

Romatolojik hastalıkların seyrinde, glukokortikoid kullanırken alendronat (35 mg/hafta önlem amacıyla ve 70 mg/hafta tedavi amacıyla) ve risedronatın (35 mg/hafta önlem veya tedavi amacıyla) vertebra kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. Gerekğinde i.v bisfosfonat veya endikasyon varsa teriparatid kullanılabilir.

İrdeleme

- Üç aydan uzun süre glukokortikoid kullanacak hastalara DXA ile KMY ölçümü yapılmalıdır. Ankilozan spondilitli olgularda sindesmoftitler, lomber vertebra KMY'sini yüksek göstereceğinden kalça veya femur boyun KMY'sini ölçmek daha uygun olacaktır.
- KMY'si düşük olan hastalarda kırık için diğer risk faktörleri de değerlendirilmeli ve bazal laboratuvar testleri de istenmelidir.

Kaynaklar

1. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 421-433.
2. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma WI, Leyfkens HGM, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-3112.
3. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP, La Tourette AM, Coblyn J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis: rates and predictors of care in an academic rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3136-42.
4. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkmann E, Saag KG. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for The Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515-1526.

TRANSPLANTASYON ve OSTEOPOROZ

Dr. İbrahim Şahin

Günümüzde son dönem böbrek yetmezliği, akut ve kronik karaciğer yetmezliği, tip 1 diyabet, çeşitli kalp ve akciğer hastalıkları, hematolojik hastalıklar ve daha pek çok organ yetmezliğinin tedavisinde organ transplantasyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanılan yeni immünsüpresif ilaçlar sayesinde bu hastalıkların prognozları düzelmiş ve hastaların beklenen yaşam süreleri uzamıştır. Yaşam sürelerindeki bu uzama osteopeni ve osteoporoz gibi daha önce pek fazla önemsenmeyen ve uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonların gündeme gelmesine yol açmıştır. Bu makalede transplantasyon yapılan hastalarda gelişen osteoporozun tanısı, etiyolojik olarak sınıflandırılması ve tedavi yaklaşımları değerlendirilecektir.

Organ transplantasyonu yapılması planlanan hastalar transplantasyon yapılmadan önce öykü ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Olası kırıkları tespit etmek için direk grafiler (spinal), kemik kaybının belirlenmesi ve osteoporozun tanısı için ise kalça ve vertebral kemik mineral yoğunluğu ölçümleri (DEXA) kullanılmalıdır. Her hasta mutlaka D vitamini eksikliği açısından da değerlendirilmelidir. Özel durumlarda kemik yapımı ve yıkım belirteçleri ve histomorfometrik yöntemler tanıda kullanılabilir.

Etiyolojik Sınıflandırma

Altta Yatan Kronik Hastalıklar

Kemik kaybı transplantasyon öncesinde altta yatan kronik hastalığa bağlı olarak gelişebilir. Bu duruma verilebilecek en güzel

örneklerden biri kronik böbrek yetmezliğidir (KBY). KBY'ne bağlı oluşan renal osteodistrofinin 4 ana bileşeni (hiperparatiroidizmik kemik hastalığı, adinamik kemik hastalığı, osteomalazi ve miks renal osteodistrofi) bulunmaktadır (1). KBY'li hastalarda sık görülen D vitamini eksikliği (2), 25 OHD vitamini üretiminin azalmasının yanında, proteinürü ile birlikte D vitamini bağlayan proteinlerin ve D vitamini prekürsörlerinin idrarla atılması ve diyet kısıtlamaları nedeniyle D vitamini alımının azalması da sürece katkıda bulunur. Bu hastaların uzun süre hastanede yatmaları ve diyaliz seansları nedeniyle daha az güneş ışığı almaları da diğer bir faktördür.

Kronik karaciğer hastalıklarında görülebilen düşük vücut kütle indeksi, kolestatik sarılık gibi faktörler (3), akciğer nakli bekleyen hastalarda görülen hipoksi, kistik fibrozlu hastalardaki pankreas yetmezliği, vitamin D eksikliği, kalsiyum malabsorbsiyonu, hipogonadizm ve genetik faktörler kemik kaybına neden olabilirler.

Alta Yatan Kronik Hastalığın Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Alta yatan hastalıkların tedavisinde kullanılabilen loop diuretikleri, warfarin ve heparin gibi ilaçların da kemik üzerine olumsuz etkileri mevcuttur.

Transplantasyon Sonrası Uygulanan İmmünsüpresifler

Kemik kaybı transplantasyon sonrası uygulanan tedavilerden de kaynaklanabilir. Glukokortikoidler (GK) sık kullanılır ve kemik yapımını azaltarak kemik kaybına yol açarlar. Bu etkilerini osteoblast replikasyonunu ve diferansiyasyonunu azaltarak, ve apoptozunu artırarak yaparlar. Tip I kollajen ve osteokalsini de içeren osteoblast genleri GK'ler tarafından inhibe edilirler. GK'lere bağlı kemik kaybı en çok transplantasyon sonrası 3-12. aylar arasında olur. Trabeküler kemikler en fazla etkilenir (4,5).

Kalsinörin inhibitörleri ise kemik döngüsünü hızlandırırlar. Hem tacrolimus hem de siklosporin A kullanımının osteoporozla ilişkisi klinik çalışmalarda gösterilmiştir (6). Hayvan çalışmaları kalsinörin inhibitörlerinin monoterapide kemik kaybına yol açabileceğini işaret etmektedir. Tüm bu bulgulara karşın toplum kökenli çalışmalarda kalsinörin inhibitörü kullanımı ile kırık riski artışı arasında ilişki gözlenmemiştir (7). GK ile birlikte kullanılan siklosporin A kemik kaybını artırırken tek başına kullanıldığında kemik kaybına yol açmayabileceği renal transplant hastalarında gösterilmiştir (8). GK'lerle birlikte kullanıldığı için, kalsinörin inhibitörlerinin kemik kaybı üzerine izole etkisini belirlemek oldukça zordur.

Diğer immünsüpresiflerin (mikofenolat mofetil, sirolimus, azotiopirin) etkilerini değerlendiren yeterince kontrollü klinik çalışma yoktur.

Radyoterapi ve Kemoterapiler

Radyoterapiler (RT) ve kemoterapiler (KT) özellikle erkeklere göre daha duyarlı olan kadınlarda hipogonadizme neden olabilir. RT ve KT uygulanan kadınların çoğunda over yetmezliği gelişir. Erkeklerde de testosteron düzeyi transplantasyon sonrası dönemde azalabilir(9).

Tedavi Yaklaşımları

Transplantasyon sonrası erken dönemde kemik kaybı ve kırık riski en fazla olduğu için tedaviye erken başlanması, kalsiyum ve D vitamini ile kombine edilmesi, gerektiğinde altta yatan hastalığa göre tedavinin düzenlenmesi ve kemik kaybına yol açabilecek ilaçların mümkün olduğu kadar az kullanılması tedavinin temelini oluşturmaktadır (10,11).

Böbrek Transplantasyonu

Böbrek transplantasyonu sonrası 6-18. aylarda kemik kaybı en fazladır ve kırıklar ise daha çok ilk 3 yıl içinde oluşur. Kalça, uzun kemikler ve ayak bileği kırıkları vertebra kırıklarından daha fazla görülür (12).

Son yıllarda yapılan 24 çalışma ve 1299 hastayı kapsayan bir derlemede kemik kaybını önlemeye yönelik herhangi bir tedavi alan hastalarda plasebo alan hastalara göre kırık riskinde % 49'luk bir azalma gösterilmiştir (13). Ancak istisna olarak teriparatidlerle (rekombinant insan paratiroid hormonu) yapılan bir çalışmada böbrek transplantasyonu geçiren hastalarda bu ilacın KMY üzerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu durum KBY'li hastalardaki PTH direnci ile açıklanmaktadır (14). Bisfosfonatlar aktif D vitamini analoglarına göre kemik kaybını önlemede daha etkili bulunmuşlardır. Greft rejeksiyonları beklenmedik bir şekilde bisfosfonat alanlarda daha az görülmüştür. i.v bisfosfonatların kullanımında böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlamaları yapılmalıdır. Kreatinin 2 mg/dl'nin üzerine çıkarsa ya da GFR % 30'un altına düşerse doz yarıya düşürülmelidir. Kemik resorpsiyonu ve kemik döngüsü artmış hastalarda antiresorptif tedaviler önerilmekte iken, düşük kemik döngülü hastalarda antiresorptif tedavi kullanılmaması önerilmektedir (15)

Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu (KT) sonrasında kemik kaybı en fazla ilk altı ay bir yıl içerisinde görülür. Kırıklar daha çok kosta ve vertebrada olmak üzere, %24-65 oranlarında görülmektedir. Transplantasyon öncesi primer bilier sirozu olan kadınlar ve kemik hastalığı olanlarda kırık riski daha da artmaktadır. Transplantasyon öncesi düşük kemik döngüsü, sonrasında ise yüksek kemik döngüsü tabloya egemen olmaktadır (16).

Oral ve i.v bisfosfanatların karaciğer transplantasyonu sonrası kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü

bir çalışmada transplantasyon sonrası ilk 7 günde yapılan ve 1, 3, 6 ve 9. aylarda tekrarlanan i.v 4 mg zoledronik asit tedavisinin kemik kaybını kalça ve femur boynunda %3.8-4.7 oranında azalttığı gösterilmiştir (17). Intravenöz 90 mg pamidronat ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ise plasebo grubuna göre lumbal vertebrada kemik kaybı azalmış ve önemli bir yan etki gözlenmemiştir (18). bisfosfonatlara bağlı gelişebilecek hipokalsemiyi önlemek için transplantasyon öncesinde D vitamini eksikliği varsa mutlaka düzeltilmelidir.

Kemik İliği Transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası görülen kemik kaybının önemli nedenlerinden biri uygulanan kümülatif GK ve siklosporin A dozlarıdır. Greft versus host reaksiyonunun da kemik üzerine direk etkisi bulunmaktadır. Miyeloablatif tedavi ve KİT sitokin salınımını uyarırlar ve osteoprogenitör hücreleri olumsuz etkilerler. Osteosit viabilitesi azalır. Bu konu ile ilgili zoledronik asit (i.v) ve risedronatla yapılmış kontrollü çalışmalarda her iki ilacın da omurga ve proksimal femurda kemik kaybını azalttıkları gösterilmiştir (19,20).

Pamidronat (90mg/ay) ile yapılan bir çalışmada Ca, D vitamini ve hormon replasman tedavisi alan hastalara pamidronat eklendiğinde vertebra, kalça ve femur boynunda kemik kaybının daha az olduğu gösterilmiştir (21).

Kalp Transplantasyonu

Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda en fazla kemik kaybı ilk bir yılda görülür. İlk altı ayda vertebral KMY'de % 6-10 kayıp oluşur. D vitamini eksikliği ve erkek hastalarda testosteron eksikliği varsa kayıplar çok daha fazla gözlenmektedir. Kullanılan GK miktarı da kemik kayıpları ile ilişkilidir. Kalp transplantasyonu sonrasındaki 3 yıllık dönemde vertebral kırıklar %33-36 oranında görülmektedir (22).

Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda kalsitriol ile yapılan bir çalışmada bu ilacın özellikle femur boynundaki kemik kaybını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (23). Bir başka çalışmada ise alendronat (10 mg) ve kalsitriol 0.25 (ugr) sadece kalsiyum ve D vitamini alan gruba göre kemik kaybını önlemede daha etkili bulunmuştur (24). Kalp transplantasyonundan bir yıl sonra hızlı kemik kaybı olmayan hastalarda antiresorptif tedavi kesilebilir ancak bu hastalar yakın takip edilmelidir.

Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonundan sonraki 1 yıllık süreçte lumbal vertebra ve femur boynundan %2-5 kemik kaybı oluşmaktadır. Bu dönemde kemik kırığı görülme sıklığı da artmış ve %18-37 oranında görülmektedir (25).

Pamidronat ve alendronat ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların akciğer transplantasyonu sonrasında vertebra ve femur boynundaki kemik kaybını azaltıkları gösterilmiştir (26).

İrdeleme

Transplantasyon planlanan tüm hastalar mutlaka altta yatan kronik hastalıklar, kemik kaybına yol açabilecek potansiyel ilaçlar (GK, siklosporin A, loop diüretikleri vb.), hiperparatiroidizm, hipogonadizm ve diğer olası sekonder osteoporoz yapan durumlar açısından değerlendirilmelidir. Sekonder osteoporoz tespit edildiğinde; mümkün ise transplantasyon öncesi tedavi edilmelidir.

Kemik kaybı ve kırıklar en çok transplantasyon sonrasındaki ilk aylarda olduğu için transplantasyon sonrası erken dönemde tedaviye başlanması önemlidir. Ayrıca transplantasyon öncesi KMY'si normal olanlar da transplantasyondan olumsuz etkilenebilecekleri için tüm hastalar başlangıç KMY' lerinden bağımsız olarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir.

D vitamin düzeyi düşük olan hastalara transplantasyon öncesi mümkünse D vitamini düzeyi 20 mg/dl olacak şekilde replasman yapılmalıdır. Benzer şekilde özel bir kısıtlama yoksa tüm hastaların kalsiyum alması gerekmektedir.

Kemik yapımını uyaran anabolik ilaçlar (PTH ve PTH1 agonistleri) ve yeni antikatabolik ilaçlar (Nükleer faktör κ B-ligand reseptör aktivatörlerine karşı antikorlar; Denosumab ve Katepsin K inhibitörleri vb.) gelecek için umut vadeden ilaçlardır.

Günümüzde bisfosfonatlar ve kalsitirol en fazla deneyimin olduğu ilaçlardır.

Kaynaklar

1. Malluche HH, Faugere MCM, Herberth J. Bone Disease after renal Transplantation. Nat Rev Nephrol 2010, 6:32-40
2. Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, et al. Low bone mineral density in renal transplant recipients. Transplant Proceed 2010,42: 3550-3553.
3. Ninkovic M, Love SA, Tom B, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. Calcif Tissue Int.2001, 69:321-326.
4. Defranco DJ, Lian JB, Glowacki J et al. Differential effect of glucocorticoid on recruitment and activity of osteoclastinduced by normal and osteocalcin deficient bone implanted in rats. Endocrinology 1992;131:114-121.
5. Canalis E, Mazziotti G, Guistina A, et al. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007, 18:1319-1328.
6. Marcen R. et al. Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neural and tacrolimus: a four-year prospective study. Transplantation 2006, 81: 826-31.
7. Vautour LM. Long term fracture risk following renal transplantation: a population based study. Osteoporos Int 2004,15: 160-167.
8. Ponticelli G, Aroldi A. Osteoporosis after organ transplantation. Lancet 2001, 357:16-23.
9. Tauchmanova L, Selleri C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction long term survivors after allogenic bone marrow transplantations for hematologic diseases.
10. Ebeling PR, Approach to the patient with transplantation related bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94(5):1483-1490.

11. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Mineral Res* 2004,19:1919-1932.
12. Sprague SM, Josephson MA. Bone disease after kidney transplantation. *Sem Nephrol* 2004, 24:62-90.
13. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GFM. Intervention for preventing bone disease in kidney transplant recipient *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
14. Cejka D, Benesch T, Krestan C, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Trans* 2008, 8:1864-1870.
15. KDIGO Clinical and practice guideline for the diagnosis, evaluation prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2009,1-130
16. Ebeling PR. Transplantation osteoporosis. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism*. 7th ed. Chap61. Washington DC. American Society for Bone Mineral Research 2008, 279-285.
17. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *An Intern Med* 2008, 144:239-248.
18. Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantations: a randomized controlled trial. *Transplant Int* 2009, 22:198-206.
19. Tauchmanova L, Sella C, Esposito M, et al. Beneficial treatment with risedronate in long term survivors after allogeneic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Osteoporosis Int* 2003, 14:1013-1019.
20. Tauchmanova L, Ricci P, Serio B, et al. Short term zoledronic acid increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:627-634.
21. Grigg AP, Shutleworth P, Reynolds J, et al. Pamidronate reduced bone loss after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:3835-3843.
22. Shane E, Rivas M, Staron RB, et al. Fracture after cardiac transplantation. A prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 1740-1746.
23. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000 15:1818-1824.
24. Shane E, Addeso V, Numerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004,350:767-776.
25. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation* 1999,68.220-227.
26. Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:941-946.

KRONİK BÖBREK HASTALIKLARINDA MİNERAL VE KEMİK METABOLİZMA BOZUKLUKLARI

Dr. Neslihan Kurtulmuş

Tanım

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) olup evre 3-5 düzeyinde bulunan hastalarda kemik yapı ve fonksiyon bozukluğu yaygındır.

Eski ifadesi ile renal osteodistrofi, kronik böbrek yetersizliğinde görülen kompleks bir kemik hastalığıdır. Bu karmaşık yapının içinde; fosfat retansiyonu, hipokalsemi, vitamin D eksikliği, sekonder hiperparatiroidizmin oluşturduğu mineral metabolizması bozukluğu, kemik yapısında bozulma ile beraber vasküler ve/veya yumuşak doku kalsifikasyonları bulunmaktadır (Tablo 1). Bu nedenle 'The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)' 'Renal Osteodistrofi' yerine '**Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları**' [Chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD)] teriminin kullanılmasını önermektedir (1). Bu tanım ile, kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda ortaya çıkan;

- Kalsiyum, fosfor, vitamin D, parathormon düzeyindeki değişiklikler,
- Kemik döngüsünde, mineralizasyonunda, lineer büyümede, kemik gücünde bozulmalar,
- Vasküler veya yumuşak doku kalsifikasyonları, verilerinin bir veya birkaçının bir arada olması anlatılmaktadır.

Bu durumda 'Renal Osteodistrofi' terimi 'CKD-MBD' sistemik bozukluğunun sadece iskelete ait bileşenini ifade etmekte olup kemik döngüsü, mineralizasyonu ve hacmindeki değişikliklerle karakterizedir. Renal osteodistrofideki bu değişikliklerin oluşturduğu klinik tablolar ise (2);

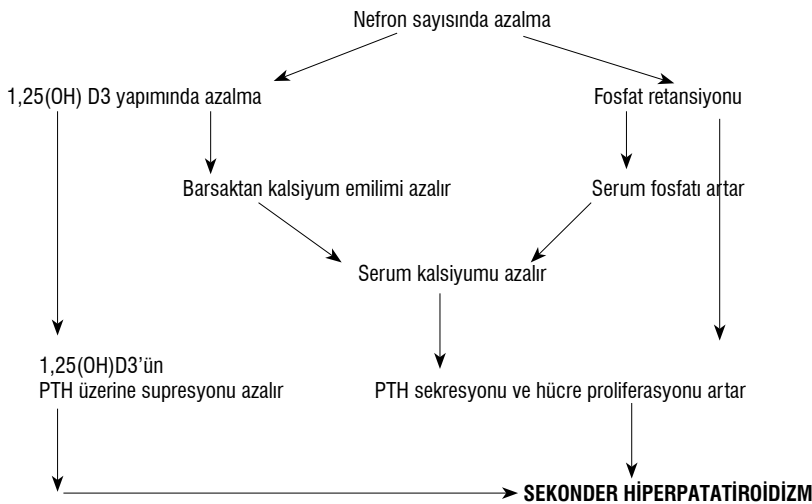
- Osteitis fibrosis cystica (osteoblast ve osteoklast sayısının ve döngüsünün artışı ve kemik iliği fibrozisi),
- Adinamik kemik hastalığı (düşük kemik döngüsü, normal mineralizasyon),
- Osteomalasi (düşük kemik döngüsü, anormal mineralizasyon),
- Mixt üremik osteodistrofi (yüksek kemik döngüsü, anormal mineralizasyon) dir.

Etyoloji

Böbrekler kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg) dengesinde, D vitamini sentezinde önemli göreve sahip olup parathormonun (PTH) hedef organlarından biridir. Aynı zamanda PTH'nun yıkımında da rol alırlar. Bu nedenle böbrek parankiminde kayıp oluşması bu fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır.

National Kidney Foundation'nın evrelemesine göre kronik renal yetersizlik 5 sınıfa ayrılır. Böbreklerdeki hasar düzeyini ve glomeruler filtrasyon hızını esas alan bu sınıflamanın 3. evresinde (orta düzeyde parankim kaybı, GFR:30-59 ml/dk) mineral ve kemik hastalığına ait laboratuvar değişiklikleri başlar (3). Bu değişiklikler; hiperfosfatemi, hipokalsemi, 1.25 (OH)₂D₃ yapımının azalmasıdır. Bunların sonucu da PTH'nun artışıdır (Sekonder hiperparatiroidizm). KBY'de parathormonun yükselmesine yol açan başka

Tablo 1: KBY'de mineral ve kemik bozukluklarının oluşumu



birçok faktör daha vardır ve mineral-kemik hastalığının temelinde yatan en önemli patofizyolojik faktör de sekonder hiperparatiroidizmdir. Devam eden yüksek PTH düzeyi kemik hastalığına ve paratiroid glandda büyümeye yol açar (2)

Klinik Bulgular

- Kemik ve eklem ağrıları: Hareketle, ağırlık kaldırmakla artar. Kalça ve bacaklarda sıklıkla.
- Kas ağrıları, kas güçsüzlüğü: Kas enzimleri normal, EMG nonspesifiktir.
- Tekrarlayabilen, multipl kırıklar: Kırıkların anormal yeniden yapılanması (remodeling) nedeniyle oluşan deformiteler (Kifoz, skolyoz, göğüs kafesi deformiteleri, pelvik deformiteler). Bunların sonucunda hospitalizasyon ve mortalitede artış (4).
- Kaşıntı, gözlerde kanlanma.
- Cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları: Özellikle uzun dönem hemodiyaliz uygulanan hastalarda daha sıklıkla. Periartriküler, viseral ve vasküler olabilmektedir. Kalsifik periartrit akut artirit tablosuna yol açabilmektedir. Viseral kalsifikasyonlar genellikle akciğerler, kalp, böbrekler, iskelet kası ve böbreklerde görülmektedir. Vasküler kalsifikasyonlar koroner arterlerde ve kalp kapaklarında gözlemlenebilmektedir ve bu durum kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır (5). Artmış serum fosfor düzeyiyle kardiyovasküler mortalitede artış olduğu da bilinmektedir (6).
- Kalsiflaksi: Deri, subkutan yağ dokusu ve kaslarda iskemik nekroz görülmesidir. Bu hastalarda hiperfosfatemide, trombotik diyatez ve koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır.

Tanı

Tanıda temel olarak laboratuvar testleri kullanılmakla beraber hastalığın bileşenlerini değerlendirmede görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır.

1. **Laboratuvar testleri:** Hastalığın tanısı ve tedaviye cevabın izlenmesinde serum kalsiyum, fosfor, kemik spesifik alkalen fosfataz (B-ALP) ve parathormon düzeyi ölçülmelidir.

Tablo 2: Tanı ve tedavide biyokimyasal göstergelerin ölçülme sıklıkları.

Parametre	KBY Evre 3	KBY Evre 4	KBY Evre 5 (Diyaliz hastaları)
Kalsiyum ve fosfor:	6-12 ay	3-6 ay	1-3 ay
PTH:	Başlangıçta ve evre ilerlemesinde	6-12 ay	3-6 ay
Alkalen fosfataz:	-	Her 12 ay veya PTH arttıkça daha sık	Her 12 ay veya PTH arttıkça daha sık

2. **Direkt kemik grafileri:** Kırıkları, deformiteleri değerlendirmek amacıyla yapılabilmektedir. Klinik bulgular mevcutsa vasküler kalsifikasyonları değerlendirmek amacıyla lateral abdominal grafi çekilebilir. Yine klinik bulgu varlığı ya da hekim gerekli gördüğünde kardiyak valvüler kalsifikasyonları değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılabilir.
3. **Kemik döngüsü göstergeleri:** Kemik yapım ve yıkım göstergelerinin bu grup hastalıkta PTH ve B-ALP ölçümlerine üstünlüğü olmadığından rutin ölçümleri önerilmez.
4. **Kemik mineral yoğunluk ölçümü:** Kemik kırık riskini göstermede normal popülasyondaki kadar yeterli olamaması ve renal osteodistrofi tipini gösterememesi nedeniyle rutin yapılması önerilmez. CKD-MBD'nin laboratuvar bulgularının (fosfor yüksekliği, PTH yüksekliği gibi) olduğu hastalarda bakılması önerilmektedir.
5. **Kemik biyopsisi:** Renal osteodistrofi tipini, özellikle de 'Adinamik Kemik Hastalığı' tanımada altın standarttır. Histomorfometrik olarak kemik döngüsü, mineralizasyonu ve volümü değerlendirilebilir. İnvaziv olması nedeniyle rutin önerilmemekte, seçilmiş hastalarda yapılması önerilmektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yol gösterici olabilmektedir (7). KBY olan hastalarda osteoporoz gelişimi durumunda bisfosfonat tedavisinin kullanımı genellikle önerilmemekle beraber kullanımlarının planlanması veya tedavinin izlenmesinde özellikle 'Adinamik kemik hastalığı' varlığını göstermek açısından kemik biyopsisi kullanılmalıdır. Adinamik kemik hastalığı varlığında bisfosfonatların kontrendike olacağı unutulmamalıdır (8).
6. **Paratiroid gland görüntülemesi:** Paratiroid operasyonu planlanacak hastalarda paratiroid ultrasonografisi, sintigrafisi yapılabilir.

Tedavi

Tedavide amaçlar;

1. Hiperfosfateminin düzeltilmesi,
2. Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü,
3. Ekstrasellüler iyon dengesinin sağlanması,
4. Normal kemik döngüsünün sağlanması.

Tablo 3: KBY'de hedef değerler (DOQI 2003) (9)

Serum fosfor	3.5-5.5 mg/dl (Evre 5) 2.7-4.6 mg/dl (Evre 4)
Serum kalsiyum	8.4-9.5 mg/dl
CaxP	< 55 mg ² /dl ²
PTH düzeyi	150-300 pg/ml

Hiperfosfateminin tedavisi

- Diyetle alınan fosforun kısıtlanması: Hafif ve orta dereceli böbrek yetersizliklerinde fosfor alımının 1000mg/gün'dan az olması gerekmektedir.
- Fosfat bağlayıcı ajanlar (Tablo 4):
 1. Günümüzde kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat tercih edilmektedir. 4-7g/gün dozuyla başlayıp fosfor düzeyine göre artırılıp azaltılabilir.
 2. Sevalemer: Polialliamindir. Kalsiyum düzeyini değiştirmeden fosfat bağlar.
 3. Aliminyumlu bağlayıcılar: Aliminyum toksisitesi ve adinamik kemik hastalığına yol açmaları nedeniyle artık tercih edilmemekle beraber hastaların %10-20'sinde ihtiyaç duyulabilmekte. Bu ajanlar kullanılırken aliminyum emilimini artıran sitratlı ilaçlar özellikle de kalsiyum sitrat kullanılmamalı.
 4. Diyaliz sayısının ve süresinin artırılması.

Tablo 4: Fosfat bağlayıcı ajanlar.

İlaç	Avantajları	İstenmeyen etkileri
Kalsiyum karbonat (%40 elementer Ca) Kalsiyum asetat (%25 elementer Ca)	Ucuz, etkin, hipokalsemi için de etkili, riski GIS yakınmaları	Hiperkalsemi/kalsifikasyon ve PTH'nun fazla baskılanması
Sevalemer- HCl (Renagel)	Etkin, kalsiyum/metal içermez, vasküler kalsifikasyonu azaltır, LDL-kolesterolü azaltır	Pahalı, kalsiyum desteği gerektirir, serum bikarbonatını azaltabilir, GIS yakınmaları.

- Karşılaştırmalı çalışmalarda kalsiyumlu fosfat bağlayıcılarının fosforu düşürmede Sevalemer'e benzer etkinliğe sahip olduklarını, ancak serum kalsiyumunu daha fazla yükseltip PTH'u daha fazla baskıladıklarını göstermişlerdir (10)
- Sevalemer'in koroner arter kalsifikasyonunu veya kardiyovasküler mortaliteyi azalttığına dair bulgular yoktur (10,11).

Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü

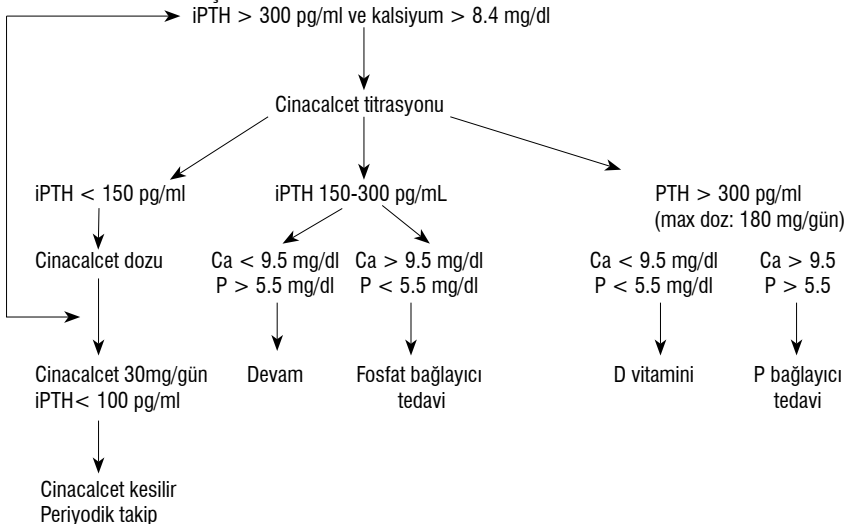
PTH yüksekliğinin tedavisi için hiperfosfatemi ve hipokalseminin düzeltilmesi yanında spesifik olarak parathormona etkili olan kalsitriol, D vitamini analogları ve kalsimimetikler kullanılabilir.

- a) Aktif vitamin D (Kalsitriol): Hem serum iyonize kalsiyumunu artırarak hem de doğrudan D3 PTH m-RNA'sını baskılayarak PTH düzeyini azaltır. Tedaviye düşük dozlarda başlanmalı ve serum kalsiyum seviyesi 10-10.5 mg/dl düzeyinde tutulmalı. Hemodiyaliz hastalarında her seferinde 3-4 mcg olarak haftada 3 gün verilen kalsitriol PTH düzeyini azaltabilmektedir. Aktif D vitamini tedavisinin en önemli yan etkisi hiperkalsemidir.

Tablo 5: KBY'de hedeflenen PTH düzeyi

KBY evresi	GFR (ml/dk/1.73m ²)	PTH (pg/ml)
3	30-59	35-70
4	15-29	70-110
5 (diyaliz)	< 15	110-300

- b) Alfakalsidiol (One-alpha): Etkindir. Ancak karaciğerde hidroksillenmesi gerekir. Hiperkalsemi yaratma riski vardır.
- c) Kalsimimetikler (Cinacalcet): Sadece diyalize giren hastalarda kullanılır. Paratiroid glanddaki kalsiyuma duyarlı reseptörleri aktive ederek PTH salınımını engeller. Uygulamadan sonra 1-2 saat içinde PTH düzeyi düşer. Bulantı, kusma, ishal, kas ağrısı, iştahsızlık, hipokalsemi yapabilir. Pahalıdır (12). Cinacalcet tedavi şeması Tablo 6'da gösterilmiştir.
- Cinacalcet'in aktif D vitaminin tedavisi ile kalsiyum, fosfor, PTH'nun kontrol altına alınamadığı durumlarda kullanılması önerilmektedir.
 - Cinacalcet'in paratiroidektomi, fraktür ve hospitalizasyon olasılıklarını azaltabildiği bilinirken mortalite ve kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etkilerini göstren çalışmalar yoktur.
- d) Paratiroidektomi: Endikasyonlar;
- Tedaviye rağmen devam eden hiperkalsemi (Serum kalsiyumunun >11.5-12 mg/dl oluşu),
 - Fosfat kısıtlamasına rağmen CaxP sonucunun 75-80 olması nedeniyle iskelet dışı kalsifikasyon, şiddetli kemik ağrıları, fraktürler, kalsiflaksis durumlarından bir veya birkaçının olması,
 - Diyaliz ve diğer tedavilere cevap vermeyen pruritis.

Tablo 6: Cinacalcet tedavi şeması.

- Alüminyum ile ilgili kemik hastalıklarında düşük doz kalsitriol ile bile ciddi hiperkalsemi olabileğinden operasyon kararı vermeden önce serum alüminyum düzeyi kontrol edilmelidir.
- Hiperkalsemiye neden olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır.

PTH'ü düşürmek amacıyla bu ilaçlar kullanılırken;

- Serum kalsiyum ve fosfor düzeyi dikkatli izlenmelidir,
- Hiperfosfatemide oluşmasının kalsitriol ve vitamin D analog kullanımı için kontrendikasyon oluşturacağı unutulmamalıdır,
- Serum kalsiyum düzeyi normalin altına inmeye başladığında Cinacalcet'in dozu azaltılmalı ya da kesilmeli,
- PTH düzeyi normal aralığın üst sınırının iki katından daha fazla baskılanmışsa hiperparatiroidizme yönelik tedavinin dozu azaltılmalı ya da kesilmeli,
- Kalsiyumlu fosfor bağlayıcılar hastada hiperkalsemi, arteriyel kalsifikasyon, dinamik hastalığı ve/veya devamlı PTH düşüklüğü geliştiğinde azaltılmalı ya da kesilmeli.

Kaynaklar

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2009;113:S1-130.
2. Quinibi WY. Renal osteodystrophy. In WL. Henrich (Ed.), Principles and practice of dialysis. 2009; 4th ed., pp. 428-444, Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patient with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney International. 2007; 71: 31-38.
4. Mittalhenkle A., Gillen DL, Stehman-Breen, CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. American Journal of Kidney Diseases. 2004; 44: 672-679.
5. London CM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in endstage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. Nephrology Dialysis Transplantation. 2003; 18: 1731-1740.
6. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. Journal of the American Society of Nephrology. 2005; 16: 520-528.
7. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International. 2006; 69: 1945-1953.
8. Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: Association with adynamic bone disease in a bone histology series. Blood Purif. 2010;29:293-299.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2003;42 (suppl 3):S1-202.

10. Navaneethan, S.D., Palmer, S.C, Craig, J.C, Elder, C.J., Strippoli, CF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: A systematic review of randomized controlled trials. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009; 54:619-637.
11. Block, GA., Raggi, P., Bellasi, A., Kooienga, L., Spiegel, D.M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney International* 2007; 71: 438-441.
12. Byrnes CA., Shepler BM. Cinacalcet: A new treatment for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 709-716.
13. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:23-28.

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Dr. Betül Uğur Altun

Tanım

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT) paratiroid hormonun (PTH) hiperkalsemi, hipofosfatemi ve artan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'e uygunsuz olarak yüksek kaldığı durum olarak tanımlanır.

Asemptomatik hiperparatiroidizm yüksek PTH ve hiperkalsemiye özgü klinik semptom ve bulguların olmadığı durumdur.

Normokalsemik hiperparatiroidizm başka bir nedene bağlanmayan PTH yüksekliği ile birlikte normal kalsiyum düzeyi, düşük veya normal fosfor düzeyi olarak tanımlanır.

Etyoloji ve Sıklık

Hiperkalseminin en sık nedenlerinden birisidir. Kan kalsiyum ölçümlerinin rutin tarama testleri içinde değerlendirilmesinden sonra sıklığı artmıştır. %80 bir adenom veya %2-4 daha fazla sayıda adenom, %15-20 hiperplazi ve %0.5-1 karsinom neden olmaktadır (1). Hiperplazi, adenom ve normal doku ayırımı operasyon sonrası dönemde bile kolaylıkla yapılamayabilir.

Çoğu olgu sporadiktir. Ailesel olgular multiple endokrin neoplazi (MEN)-1 (%2-4), MEN 2A (daha nadir) ve hiperparatiroidizm çene tümör sendromu içinde tanımlanmaktadır. MEN-1'de PHPT daha genç yaşta ortaya çıkar ve geçiş %100'e yakındır. MEN-2A içinde PHPT daha nadir olarak (%20-30) görülmektedir (1).

Sıklık %0.03 civarındadır. 15 yaş altında nadir, 45 yaş üstünde artmaya başlar. 60 yaş civarında zirve yapar. Kadında 3 kat daha sık gözlenir

Tanı

A. Klinik İle Tanı (Semptomatik Hasta)

Aslında olguların 3/4'ünden fazlasında klinik bulgular saptanmamaktadır (1). Hastalığın erken evrelerinde kemik tutulumları hafif olabilir veya kemik hastalığına ait bulgu saptanmayabilir. Kemik yoğunluğu ölçümlerinde düşük 1/3 distal radius değerleri dikkat çekicidir. Erken dönemde kalça ve vertebra kemik mineral yoğunluklarında belirgin düşmeler gözlenmez. Hastalığın ilerleyen evrelerinde kemikte, genel olarak artmış osteoklastik kemik rezorpsiyonu, fibrovasküler kemik iliği, artmış osteoblastik aktivite, kemiğin genel demiyelinizasyonu, kabalaşmış trabeküler patern ve subperiostal rezorpsiyon görülebilir. Net rezorpsiyon kortikal kemiktedir. İleri evre olgularda kemik kistleri çok sayıda olabilir ve kahverengi seröz veya mukoid sıvı içerebilir. Bu kistler metakarpaların, kostaların ve pelvisin santral medüller bölgesinde oluşmaya eğilimlidir ve kortekse ilerleyip kemik korteks bütünlüğünü bozabilir. Osteoklastom (brown tümörü), stromal hücreler ve matrikle çok nukleuslu osteoklastların (dev osteoklastlar) oluşturduğu görünümüdür. Çenenin trabeküler parçasında, uzun kemiklerde ve kostalarda görülür. Patolojik fraktürler, kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü, subperiostal rezorpsiyon radyolojik olarak görüntülenebilir.

Böbrekte, nefrolitiazis (%10-25) ve nefrokalsinozis (% bilinmemekte) gelişebilir. Bozulmuş konsantrasyon yeteneği ile son dönem böbrek yetersizliği, poliüri, polidipsi ve ağrı sık görülen renal semptomlardır. Böbrek kalsiyum taşlarının %5'inden daha azının nedeni hiperparatiroidizmdir. Hiperkalsiüri %40 olguda gözlenmektedir.

Nöropsikiyatrik bulgular olarak, güçsüzlük, yorgunluk, apati, konsantrasyon zorluğu, depresyon, demans, psikoz, koma, iritabilite, hafıza kayıpları, emosyonel labilite görülebilir.

Nöromusküler bulgular olarak, simetrik proksimal güçsüzlük, yürüyüş bozuklukları, kas atrofisi, karakteristik EMG bulgularının varlığı, jeneralize hiperrefleksi, dil fasikülasyonları gözlenebilir.

Kardiyovasküler bulgular hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmiler olarak saptanmaktadır. Asemptomatik PHPT'de endotelial fonksiyon değişiklikleri, intravasküler gerginlikte artma, diastolik disfonksiyon ile kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (2).

Diğer komplikasyonlar, konjunktival kalsifikasyonlar, band keratopati, peptik ulkus, akut veya kronik pankreatittir.

B. Laboratuvar ile Tanı (Semptomatik, Asemptomatik Hasta)

- PTH yüksek veya hiperkalsemiye rağmen yüksek normal düzeylerdedir.

İmmunoradyometrik ölçüm (IRMA) ile intakt PTH'nın biyolojik aktif, tam uzun formu (1-84) ölçümü güvenilir yöntem olarak bulunmaktadır [normal

değer 10-65 pg/ml (ng/L)](3). PTH'nın optimum değerlendirilebilmesi için renal fonksiyonlar kadar D vitamini alımının da yeterli olduğu bilinmelidir.

Öneri: PHPT'de D vitamini yetersizliği sıktır. Bu nedenle 25(OH)D vitamini düzey ölçümü rutin olarak istenmesi önerilmektedir. Özellikle normokalsemik hiperparatiroidizmde 25(OH)D vitamini düzeyleri bilinmelidir. Düzeyin >30 ng/ml üzerinde olması primer hiperparatiroidi lehinedir (1-3).

- Hiperkalsemi (total ve iyonize kalsiyum değerleri yüksek)
- Fosfor düşük veya normal alt sınırında
- Hafif hiperkloremik asidoz
- Alkalen fosfataz düzeyi yüksek
- Üriner kalsiyum atılımı tanı kriterleri arasında bulunmamakla birlikte atılımının bilinmesi önemlidir. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı için üriner kalsiyum atılımı değerlendirilmelidir.

Öneri: Böbrek taşının olmadığı durumlarda hiperkalsiüri (>10 mmol/gün veya 400 mg/gün) cerrahi indikasyonlar içinde bulunmamaktadır (2).

- Glomerül filtrasyon hızı renal osteodistrofi ayırıcı tanısında ve tedavi kararlarında önemlidir. GFR 60 ml/dak. 1.73 m² altı kronik böbrek hastalığı sınırır.

Öneri: Glomerül filtrasyon hızı ölçümü için The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 24 saatlik idrar toplamak yerine antropometrik ölçümlerin (yaş, cinsiyet, ırk, kilo) kullanıldığı MDRD veya Cockcroft Gault yönteminin kullanılmasını önermektedir (3).

- Genetik inceleme herediter PHPT düşünülen hastalarda yapılmaktadır (3).

Familial hipokalsiürik hiperkalsemi (familial benign hiperkalsemi) otozomal dominant (OD) geçiş gösteren kalsiyuma duyarlı gen mutasyonu nedeniyle hem böbrekte hem de paratiroid bezde kalsiyum reseptör algılamasının bozulduğu herediter bir hastalıktır. Serum kalsiyumu hafif yüksek, hipofosfatem, hipermağnezemi, normal veya hafif yüksek PTH ve hipokalsiüri (atılım 50 mg/günden az) görülür. Kalsiyum / kreatinin klirensi 0.01'den düşüktür. Kalsiyum klirensi: (üriner kalsiyum/üriner kreatinin) x (serum kreatinin/serum kalsiyum). Gereksiz paratiroidektomiler nedeniyle tanısı önemlidir. Çoğu asemptomatiktir. Kalsiyum algılayıcı reseptör **CASR** mutasyonu varlığı kesin tanıda kullanılır. Lityum tedavisi de edinsel bir kalsiyum reseptör duyarsızlığına yol açar. Ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

MEN1 için **MEN1**, MEN2A için **RET protoonkogen**, hiperparatiroidizm-çene tümör sendromunda **HRPT2** mutasyonu aranır.

Öneri: Genetik inceleme herediter PHPT tanısı için kullanılmaktadır (3). Rutin olarak istenmeleri gerekmemektedir.

C. Görüntüleme ile Tanı

USG, boyun paratiroid genişlemeleri için oldukça etkili, ama mediasten için yetersizdir. Bu bölgeler için magnetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi önerilir. Tc99m-sestamibi görüntüleme %90 üzerinde hassasiyete sahiptir (4). Küçük paratiroid bezlerini ve hiperplaziyi göstermeyebilir. Teknesyum-talyum substraksiyon tekniği eskiden daha yaygın olarak kullanılırdı. Sestamibi ajanını tutan büyük tiroid nodülleri varlığında paratiroid bezin görüntülenmesi zorlaşacağından substraksiyon tekniği tercih edilebilir. Minimal invaziv paratiroidektomi öncesinde sestamibi ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile preoperatif lokalizasyon ve intraoperatif PTH ölçümü yapılmalıdır (5).

Tedavi

a. Cerrahi Yaklaşım

Paratiroidektomiyle biyokimyasal bulgular ve KMY'de düşüş düzelmekle birlikte PHPT'li her hastaya cerrahi tedavi uygulanmamaktadır. Asemptomatik olgularda cerrahi tedavi indikasyonları aranmalıdır. Medikal takibe alınan hastaların belli periyotlarda gözlenmeleri gerekmektedir. Cerrahi uygulanmayan olguların üçte birinde PHPT 15 yıl içinde ilerlemektedir (6).

Hastalar National Institute of Health (NIH) kriterlerine göre cerrahi tedavi açısından değerlendirilirler.

- A. Primer hiperparatiroidizminin belirgin bulguları olan hastalar
 - a. Nefrolitiazis
 - b. Başka nedenlerle açıklanamayan kreatinin klirensi (GFR) düşüklüğü
 - c. Hiperparatiroidizmik kemik hastalığının radyolojik bulguları
 - d. Hiperparatiroid nöromusküler hastalık bulguları
 - e. Hiperkalsemiye bağlanan semptomlar
 - f. Hayatı tehdit eden hiperkalsemi atakları
- B. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizimli hastalarda (7,8)
 1. Serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması
 2. Hesapla yapılan kreatinin klirensinin 60 ml/dak altında olması
 3. Kemik mineral yoğunluğunun Lomber vertebra, total kalça, femoral boyun ve 1/3 radyus alanında T skorunun -2.5 SD daha düşük olması veya öncesinde frajilite kırığı varlığı
 4. 50 yaş altı hasta

Öneri: Laboratuvar olarak hiperparatiroidizmi gösterilmiş ve hastalığa ait spesifik semptom ve bulgular taşıyan tüm hastalara cerrahi tedavi önerilir. Asemptomatik hastalarda ise cerrahi tedavi endikasyonlar varlığında değerlendirilir (2).

Üriner kalsiyum atılımı kriteri nefrolitiazisin olmadığı durumlarda cerrahi tedavi seçimi kriterlerinin dışında tutulmuştur. Hipertansiyon cerrahi tedavi

indikasyonu içinde bulunmamaktadır. Çünkü paratiroidektomiden sonra hipertansiyon normale dönmemektedir. Yaş tek başına kontrendikasyon değildir.

Mortalite %1, kalıcı komplikasyon %4, deneyimli cerrah ile kür %95'dir. Standart operasyon, 4 paratiroid bezin de görülebileceği bilateral boyun eksplorasyonudur. Tek adenom olma olasılığı %75, vokal kord paralizisi %1, kalıcı hipoparatiroidizm %4, tekrarlayan hastalık %2-8 görülür. Bu durumlarda atipik yerleşimler ve 5. bez düşünülmelidir. Paratiromatozis, yani boyunda operasyondan sonra milier dağılmış paratiroid dokusu gelişebilir.

Intraoperatif PTH Ölçümü

Operasyon sırasında bakılan PTH ile intraoperatif değerlendirme, anormal bez eksizyonu kontrolü ve postoperatif rekürrens için öngörü elde edilebilir (9).

Postoperatif Takip

Operasyondan sonra serum kalsiyum düzeyi 24-36 saatlerde en düşük düzeye iner. Bu nedenle kalsiyum yönünden monitörizasyon yapılmalıdır. 1.5-3 gr /gün oral kalsiyum veya 50-100mg /saat i.v parenteral uygulama yapılır.

Aç kemik sendromu: Artmış osteoklastik aktivitenin yerini hızla osteoblastik aktivitenin aldığı, hipokalsemi, hipofosfate mi, hipomagnezeminin geliştiği ve laboratuvar ve kliniğin genellikle birkaç haftada düzeldiği bir sendromdur (10). Hipokalsemi genellikle geçicidir. Aç kemik sendromunun gelişmesindeki riskler, büyük adenom, operasyon öncesi yüksek kalsiyum, yüksek PTH, yüksek alkale n fosfataz, yüksek BUN düzeyleri, osteitis fibroza sistika varlığı, ileri yaş olarak belirlenmiştir. Primer hiperparatiroidizm postoperatif dönemde aç kemik sendromu %12-20 görülür.

Postoperatif hipokalsemi izlemi

- Serum kalsiyumu 7mg/dl altında veya 7.5 mg/dl altında + hipokalsemi bulguları varsa (%10 kalsiyum glukonat ampul) verilir.
- Serum kalsiyumu 7-7.5 mg/dl arasındaysa kalsiyum infüzyonu + kalsitriol (1-4 µg /gün) ve oral kalsiyum (kalsiyum karbonat 1-4gr /gün) ilave edilir.
- Serum kalsiyumu 8.5-9.5 mg/dl arasında tutulacak şekilde oral replasmana devam edilir ya da kesilir.

Fosfat replasmanı düzey 1 mg/dl altına inmedikçe planlanmaz. Dirençli hipokalsemilerde magnezyum oral tedavi 1500 mg/gün eklemelidir. Kalsitriol PTH gen transkripsiyonunu baskılar. Kalan paratiroid dokusu için sorun oluşturabilir. Özellikle ototransplante edilen paratiroid dokusunun gelişimini engelleyebilir.

Hedef düşük-normal serum kalsiyum düzeyidir (8.4 mg/dl'ye kadar çıkmak). PTH tam rezeksiyon yapıldığında hızla düşer ve ölçülemeyecek

düzeyle iner. Normale 30 saat kadar sonra döner. Fakat hipokalsemiye paratiroid hormon cevabı haftalar sonra başlar. Postoperatif hipoparatiroidizmi araştırmak amaçlı PTH düzey tayini en erken 48 saat sonra ölçülmelidir. Kemik mineral yoğunluğunda yükselme (%10) başarılı paratiroidektomiden bir yıl sonra başlar.

Postoperatif dönemde ilk altı ayda rekürrens olmaması, daha sonraki yıllarda hastalığın tekrarlamayacağını bir bulgusu sayılmaktadır (11).

b. Medikal Yaklaşım (10,12)

Hiperkalsemik bir hastada genel önlemler olan yeterli hidrasyon (izotonik sodyum klorür ile), diüretik kullanımı ve immobilizasyondan kaçınma, gıda ile alınan kalsiyum 800 mg/ gün geçmemesi uygulaması başlatılır.

Östrojen tedavisi, postmenopozal hafif hiperparatiroidizmde ve cerrahi tedavi yapılamayanlarda düşünülebilir.

Fosfat kullanımı, cerrahi tedavi olmayacak ve tekrarlayan kalsiyum renal taşlara sahip olan hastalara önerilebilir. Renal $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini baskılar. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu baskılar. Kalsiyumun kemik ve yumuşak dokuya çökmesini kolaylaştırır. Kemik üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Bisfosfonatlar, acil hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Ama kronik hiperkalsemide kullanımları yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Çünkü PTH sekresyonunu uyarırlar, renal fosfat eşiğini düşürerek hipofosfatemiyi arttırırlar ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezini arttırırlar. Neden ortadan kaldırılamıyor ise bu durumlar göz önünde bulundurularak tedavi planlanır.

Kalsitonin, osteoklast fonksiyonlarını direkt baskılar. Genellikle diğer uygulamalara kombine edilir. Kalsiyum düzeyini en fazla 2 mg/dl düşürür. Bu durum en fazla birkaç gün sürer. Çünkü reseptör down regülasyonu hem böbrekte hem de kemikte gelişir. Başlıca avantajı etkinin çok hızlı başlamasıdır (saatler içinde). Renal kalsiyum atılımını direkt olarak artırır. Fraktür ve metastatik kemik hastalığı olanlarda analjezik etkilidir. Genellikle iyi tolere edilir. Bulantı, kusma abdominal kramplar ve lokal deri lezyonları görülebilir.

Yüksek doz kortikosteroid kullanımı, vitamin D intoksikasyonu, granülomatöz hastalıklar ve hematolojik malignansiler de oldukça etkili. Ama primer hiperparatiroidizm tedavisinde yeri bulunmamaktadır.

Kalsimimetik ajanlar (cinacalcet) kalsiyum algılayan reseptörlere bağlanır ve PTH'un salgılanmasını baskılar. Hafif hiperparatiroidizmli hastaların çoğunda kalsiyum düzeylerini normalleştirir. Adenom nedenli primer hiperparatiroidizm tedavisinde kullanım onayı bulunmamaktadır.

Periton veya hemodiyaliz operasyona hazırlanan hastalarda etkin olabilir.

c. Cerrahi Tedavi Uygulanmayan Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizmli Hastanın Takibi

Öneri: Cerrahi tedavi planlanmayan hasta takibe alınır. Serum kalsiyum ve serum kreatinin düzeyinin her yıl bakılması önerilir. Üriner kalsiyum atılımı ve kreatinin klirensi (24 saat idrar toplanarak) takibi ve düzenli abdominal USG veya x-ray görüntüleme önerilmez. Kemik yoğunluğu değerlendirmesi hastanın gereksinimine göre değişmekle birlikte 1-2 yıllık aralarla üç alandan yapılması önerilmektedir (7).

Hastaya yeterli sıvı alması öğütlenir. Hiperkalsemi yapabileceği bilinen ilaçlar (tiyazid, teofilin, lityum) dikkatli kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Blezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: New concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Inter Med* 2005;257:6-17
2. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:351-365.
3. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Rao DS, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Peacock M, Mosekilde L, Bouillon R, Lewiecki EM. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-350.
4. Judson BL, Shaha AR. Nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2008;49:1813-1818.
5. Smith N, Magnuson JS, Vidrine DM, Kulbersh B, Peters GE. Minimally invasive parathyroidectomy: use of intraoperative parathyroid hormone assays after 2 preoperative localization studies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:1108-1111.
6. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 3462-3470.
7. Blezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339.
8. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-372.
9. Heller KS, Blumberg SN. Relation of final intraoperative parathyroid hormone level and outcome following parathyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:1103-1107.
10. Uğur-Altun B. Endokrinolojide kemik metabolizması. Bölüm 4. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010, s: 171-172.
11. Witteveen JE, Kievit J, Morreau H, Romijn JA, Hamdy NA. No recurrence of sporadic primary hyperparathyroidism when cure is established 6 months after parathyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:399-406.
12. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:373-381.

HİPOPARATİROİDİZM

Dr. Erdinç Ertürk

Paratiroid hormonu (PTH) yetersizliği ile oluşan klinik durum hipoparatiroidizm olarak adlandırılır. Hipoparatiroidizm ya paratiroid bezlerinin yeterli hormon sentez edememesi nedeni ile, ya da çok daha nadir olarak PTH reseptör direnci nedeni ile gelişir. Yeni doğan bebekte paratiroid bezlerinin gelişmemesi ile görülen hipoparatiroidizm nadir karşılaşılan sebeplerdendir. Daha sık olarak sonradan gelişen paratiroid bez hasarlanmalarına neden olan hastalıklar ile hipoparatiroidizm gelişir. Kazanılmış hipoparatiroidizm, cerrahi, otoimmünite, radyasyon, metastatik infiltrasyon, ağır metallerin depolanmasına bağlı paratiroid hücrelerinin hasarlanması sonucu gelişebilir. Ayrıca paratiroid hormonun sentezlenmesinde kofaktör olarak rol alan magnezyumun şiddetli eksikliği durumlarında hipoparatiroidizm görülebilir. Psödohipoparatiroidizm olarak adlandırılan dokulardaki PTH direnci durumunda klinik belirtiler hipoparatiroidizm ile aynı olsa da serum PTH seviyesi düşük bulunmaz.

Edinsel hipoparatiroidizm en sık olarak boyun bölgesine uygulanan cerrahi sonrası görülür. Operasyon sırasında paratiroid bezlerin tamamının istenmeden çıkarılması, veya hasarlanması nedeni ile oluşabileceği gibi daha sıklıkla kan akımının kesilmesi sonucunda ortaya çıkar. Boyun bölgesine uygulanan her çeşit cerrahi girişim sonrasında gelişebilir. Paratiroidektomiler sonrası ortaya çıkabileceği gibi, daha sıklıkla özellikle total tiroidektomiler sonrasında veya boyun disseksiyonları sonrasında gelişebilir. Total tiroidektomi operasyonlarından sonra %10 oranında geçici hipoparatiroidizm görülebileceği bildirilmiştir. Operasyon sonrasında görülen hipoparatiroidizm

sıklıkla geçici olabileceğinden, kalıcı hipoparatiroidizm tanımı konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Kalıcı hipoparatiroidizm için genel kabul edilen tanımlama operasyondan 6 ay sonrasında hipoparatiroidizmin sebat etmesi durumudur. Hipoparatiroidizm gelişimi cerrahın tecrübesine, operasyonun tipine, cerrahinin genişliğine, altta yatan tiroid hastalığına göre değişir. Substernal guatr varlığında, Graves hastalığı varlığında, tiroid kanseri varlığında, operasyonun reoperasyon olduğu durumlarda risk artar. Bildirilen hipoparatiroid oranları merkezlere göre değişmekle birlikte kalıcı hipoparatiroidizm olasılığı % 0,5-6,6 arasında değişmektedir.

Hiperparatiroidizm operasyonlarından sonra hipoparatiroidizm olasılığı çok daha nadirdir. Özellikle adenom saptanmış nodüllerin ilk operasyonlarından sonra hipoparatiroidizm nadiren görülmekle birlikte rekürren veya persistan hiperparatiroidizmlerin ikinci operasyonları sonrası hipoparatiroidizm olasılığı daha yüksektir. Uzun süreli tedavisiz kalmış hiperparatiroidizm hastalarının operasyonlarından sonra görülebilen aç kemik sendromu hipoparatiroidizm ile karıştırılmamalıdır. Tedavisiz kalmasına bağlı olarak kronik hiperparatiroidizmde uzun süreli uyarılma sonrasında kemik rezorpsiyonu artmıştır. Operasyon ile bu etki aniden ortadan kalkınca, artan kemik yapımı hipokalsemi ve hipofosfatemiyeye neden olur. Oysa operasyona bağlı gelişen hipoparatiroidizmde hipokalsemi ile birlikte hiperfosfatemiyeye görülür. Paratiroid operasyonu geçirmiş bir hastada hipoparatiroidizm ile aç kemik sendromu ayırımı serum PTH ve serum fosfor seviyelerinin değerlendirilmesine dayanır.

Operasyon sonrası hipoparatiroidizme bağlı gelişen hipokalsemi genel olarak ilk gün içinde gelişir. Serum kalsiyum seviyesinin en düşük noktaya ulaşması 3 günü bulabilir. Operasyon sonrası hipoparatiroidizmin erken saptanması konusunda genel kabul görmüş yaklaşım önerisi yoktur. Tiroid veya paratiroid operasyonları sonrası tüm hastalara rutin olarak kalsiyum ve D vitamin tedavisi genel olarak önerilmez. Yapılan araştırmalarda operasyondan 6 saat sonrasında ölçülen serum PTH seviyesinin anlamlı olarak düşük bulunması durumunda hipokalsemi riskinin yüksek olduğunu gösterdiği öne sürülmüştür. Çalışmalarda hastaların değerlendirme farklılıkları, serum Ca ve PTH ölçümleri yanında albumin, magnezyum, D vitamini ölçümlerinin çoğu çalışmada olmaması kesin öneri yaptırmayı güçleştirmektedir. Operasyon sonrası hipokalsemi belirtileri gösteren veya düzeltilmiş serum Ca seviyesi 7.5 mg/dl altında saptanan hastalarda hemen tedaviye başlanmalıdır. Hastanın klinik durumuna göre kalsiyum, hemen sürekli yavaş infüzyon ile veya oral olarak uygulanmalıdır. Daha sonraki günlerde değerlendirme sonucunda serum kalsiyum, fosfor, PTH seviyelerine göre tanı kesinleştirilmeye çalışılarak tedavinin devamına karar verilir.

Cerrahi sonrası görülen iyatrojenik hipoparatiroidizm dışında en sık görülen hipoparatiroidizm nedeni otoimmünite ile oluşan hipoparatiroidizmdir. Otoimmün nedenli hipoparatiroidizm izole olarak

veya poliglandüler yetmezliğin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Çocuklarda görülen poliglandüler sendrom Tip 1'de hipoparatiroidizm çok daha sık olarak eşlik eder. Erişkinde görülen poliglandüler sendrom Tip 2 ise hipoparatiroidizm nadiren eşlik eden bir komponenttir.

Cerrahi veya otoimmünite dışındaki hipoparatiroid nedenleri çok nadir olarak görülür. Ağır metal depolanmasına bağlı hipoparatiroidizm hemakromatozda veya kronik transfüzyona bağlı demir depolanması sonucu, Wilson hastalığında bakır depolanması sonucu görülebilir. Nadir olarak tüm bezlerin malign hastalıkların metastazı ile infiltrasyonuna bağlı hipoparatiroidizm bildirilmiştir.

Magnezyum, PTH un salınımı için gerekli bir elementtir. PTH hücre düzeyinde etkin olabilmesi için de magnezyuma gereksinim gösterir. Uzun süreli ağır magnezyum eksikliklerinde PTH salınımı yetersizliği ve reseptör direnci benzeri durum görülebilir. Bu durum fonksiyonel hipoparatiroidizm olarak adlandırılır.

Serum kalsiyum seviyesinin normal aralıkta (8,5-10,2 mg/dl) tutulması paratiroid hücrelerindeki kalsiyum duyarlı reseptörler aracılığı ile sağlanır. İyonize kalsiyum seviyesinin düşmesi durumunda hızla PTH salınımı artar ve dakikalar içinde osteoklastik aktivitenin artması sonucunda kemik rezorpsiyonu aracılığı ile serum kalsiyum seviyesi yükselmesi, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonun artması ile sonuçlanır. PTH eksikliğinde kemikten kalsiyum mobilizasyonu yavaşlar, böbrekte kemik reabsorpsiyonu azalır ve D vitaminin aktif formu azalacağı için barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu azalır. Dolayısı ile hipoparatiroidizmde karşılaşılabilecek klinik tablo hipokalsemidir. Hastalarda hipokalsemiye bağlı semptomlar görülür veya laboratuvar tetkiklerinde tesadüfi olarak hipokalsemi ile karşılaşılır. Hastalarda el ve ayaklarda uyuşma hissi, kabızlık, karıncalanma, karpopedal spazm gibi yakınmalar olabileceği gibi hayati tehdit edecek düzeyde tetaniler, laringeal spazm, bronko spazm, konfüzyon, deliryum veya konvülsiyonlar ile karşılaşılabilir. Hipokalsemi konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir veya uzamış QT mesafesi ile birlikte çeşitli tipte aritmilere neden olabilir. Tedavilere dirençli ve etyolojisi belirlenemeyen konjestif kalp yetmezliklerinde hipokalsemi akla getirilmelidir.

Hipokalsemi aşikar olmadığı durumda Trousseau belirtisi denilen muayene yöntemi ile aşikar hale getirilebilir. Tansiyon aletinin manşonu sistolik basıncın 20 mmHg kadar üzerinde şişirilerek beklenir. Üç dakika içinde parmaklarda ebe eli görüntüsü olarak adlandırılan karpal spazmın gelişmesi pozitif yani hipokalsemi varlığı olarak kabul edilir. Hipokalseminin diğer bir göstergesi Chvostek belirtisidir. Kulak önünde zigomatik kemiğin hemen altında olan fasyal sinir trasesi üzerine yapılan perküsyon ile ağız ve göz kenarında olan çekilme olup olmadığı değerlendirilir.

Hipokalsemi belirtilerinin varlığı ile serum kalsiyum seviyesi her zaman paralel değildir. Akut gelişen hipokalsemi durumlarında serum kalsiyum

seviyeleri normalin çok az altındaki seviyelerde acil semptomlar görülebilir. Buna karşın kronik hipokalsemi durumlarında çok daha düşük serum kalsiyum seviyelerinde bile hastalarda hiçbir semptom görülmeyebilir. Klinik belirtilerin ortaya çıkmasında diğer önemli bir faktör de arterial pH seviyesidir. Asidoz durumlarında iyonize fraksiyon arttığı için hastalar asemptomatik olabilirken, alkaloz durumlarında normal serum kalsiyum seviyelerinde bile hipokalsemi semptomları görülebilir.

Hipokalsemi saptanmış bir kişinin fizik muayenesinde dikkat edilecek ilk bulgu boyun bölgesinde skar izi olup olmadığıdır. Poliglandüler sendromlar açısından kandidiyazis veya vitiligo varlığı ipucu olabilir. Metal depolanması açısından generalize bronz görünüm, karaciğer yetmezliği belirtileri saptanabilir.

Hipokalsemi saptanan hastada albümin ölçümü ile düzeltilmiş kalsiyum hesabı yapılarak hipoalbuminemi durumlarında görülen yalancı hipokalsemiler ekarte edilmelidir. Serum albumin seviyesinin desilitrede her 1 gram düşüklüğü, kalsiyum seviyesinin 0.8 mg daha düşük ölçülmesine yol açar. Bu nedenle hipoalbuminemi durumlarında düzeltilmiş kalsiyum hesaplanmalıdır. Serum albumin seviyesi 4 gr/dl den düşük ise, fark 0.8 ile çarpılarak bulunan rakam ölçülen serum kalsiyum seviyesine (mg/dl) eklenmeli ve düzeltilmiş total kalsiyum seviyesi bulunmalıdır.

Hipokalsemisi olan bir kişide beklenen fizyolojik yanıt serum PTH seviyesinin yükselmesidir. Hipokalsemi saptanmış bir hastada serum PTH seviyesinin yüksek bulunmaması durumunda hiperparatiroidizm tanısı konulmuş olur. Serum PTH seviyesini çok düşük olması kural değildir. Hiperparatiroidizmde serum fosfor seviyesi genellikle yüksek olarak saptanır. Psödohiperparatiroidizmde dokularda PTH direnci olduğu için hipokalsemi ve hiperfosfatemiyle birlikte serum PTH seviyesi de yüksek olarak saptanır. Hipomagnezemiye bağlı hiperparatiroidizmde PTH düşüklüğü ile birlikte genellikle hafif bir hipokalsemi görülür. Serum magnezyum seviyesi çok düşük bulunmayabilir.

Hipokalsemili bir hastada serum vitamin D seviyesi de mutlaka ölçülmelidir. D vitamini yetersizliğine bağlı hipokalsemide serum fosfor seviyesi düşük ve PTH seviyesi yüksektir. Hiperparatiroidizm ile kombine D vitamini eksiklikleri nadir olmayan durumlardandır.

Hipokalsemi nedenleri arasında hiperparatiroidizm ilk sırada olmakla birlikte diğer hipokalsemi nedenleri göz ardı edilmemelidir. D vitamini eksikliği veya direnci, hiperfosfatemi yapan durumlar, osteoblastik metastaz durumları, akut pankreatit, sepsis, fazla miktarda sitratlı kan tranfüzyonu yapılan durumlar, hipokalsemi yapan ilaç kullanımı (sinekalset, bisfosfonatlar, kemoterapik ajanlar) hipokalsemiye yol açan durumlardır. Bu durumlarda hiperparatiroidizmden farklı olarak serum PTH seviyesinin yüksek olması beklenir.

Hipoparatiroidizm tedavisi, semptomların varlığına, derecesine ve etyolojiye göre düzenlenir. Asemptomatik olan hipokalsemi durumlarında tedavi genellikle oral ilaçlar ile yapılırken, yaşamı tehdit eder semptomların varlığında hipokalsemi acil olarak düzeltilmelidir. Karpopedal spazm, tetani, konvülsiyon gibi belirtilerin varlığında hemen müdahale edilmeli ve intravenöz kalsiyum infüzyonu yapılmalıdır. Bu amaçla 1-2 ampul kalsiyum glukonat yavaş infüzyon ile (yaklaşık 10 dakika) intravenöz olarak uygulanmalıdır. Bu uygulama 2-3 saat süre ile serum kalsiyum seviyesinin normal seviyelerde kalmasını sağlar. Bu nedenle uzun süreli tedavi için intravenöz infüzyon devam ettirilmelidir. Bu amaçla 110 cc %10'luk kalsiyum glukonat (10 cc de 90 mg elemental kalsiyum) %5 dextroz ile 1000 cc ye tamamlanarak mililitresinde 1 mg elemental kalsiyum içeren solüsyon hazırlanmış olur. Saatte yaklaşık 50 ml ile infüzyona başlanır. Birkaç saat aralıklarla serum kalsiyum seviyesi kontrol edilerek infüzyon hızı ayarlanır. Hastaların gereksinimleri genel olarak 0.5-3 mg/kg/saat arasındadır. Oral tedavi başlandıktan sonra serum kalsiyum seviyeleri kontrol edilerek infüzyon yavaş yavaş kesilir.

Semptomları belirgin olmayan ve serum kalsiyum seviyesi hafif düşük olan hastalarda intravenöz tedavi uygulanmadan oral olarak tedavi başlanabilir. Uzun süreli hipokalsemi olan hastalarda derin sayılabilecek seviyelerde (<7 mg/dl) hipokalsemi olmasına rağmen semptomları belirgin olmayabilir. Bu durumlarda da oral tedaviler ile takip yapılabilir ancak hasta yakın izlem ile tetani riski değerlendirilmelidir.

Uzun süreli tedavi için oral kalsiyum preparatları kullanılır. Bu amaçla kullanılan kalsiyum preparatlarının elemental kalsiyum içerikleri farklıdır. Genel olarak günlük gereksinim 500-2000 mg elemental kalsiyum kadardır. Örneğin kalsiyum karbonatın %40 kadarı elemental kalsiyum olduğu için 1250 mg dozunda kullanıldığında 500 mg kalsiyum alınmış olur. Kalsiyum preparatlarının emiliminin iyi olabilmesi için yemekler ile birlikte verilmesi önerilir. Sık karşılaşılan yan etkisi olan konstipasyon göz ardı edilmemelidir.

Serum kalsiyum seviyesini yükseltmek için oral kalsiyum preparatları yanında gastrointestinal emilimi artıracak D vitamini tedavisi de vermek gerekir. Bu amaçla ergokalsiferol (vitamin D₂) veya kolekalsiferol (vitamin D₃) kullanılabilir. Günlük doz 20000-100000 arasında olmalıdır. Aktif D vitamini 1,25 (OH)₂ D dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) ve 1 α 25 (OH)D (alfacalcidol) etkinliği daha hızlı olarak ortaya çıkan preparatlardır. Ancak stabil doz aralığını tutturmak daha güç olabilir. Aktif D vitamini tercih edildiğinde günde 1 veya 2 kez olmak üzere 0,25-1,0 ug dozunda kullanılmalıdır. D vitamini tedavisinde en önemli sorun D vitamini toksisitesi ile karşılaşılmasıdır. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile birlikte renal ve santral sinir sistemi belirtileri ortaya çıkabilir.

Kalsiyum ve D vitamini tedavisine rağmen serum kalsiyum seviyesi yeterli yükseltilemeyen ve özellikle hiper kalsiüri nedeni ile risk altında olan hastalarda

renal kalsiyum atılımını azaltmak için tedaviye tiazide gurubu diüretikler eklenebilir. Hiperfosfatemisi belirgin olan hastalarda fosfattan zengin gıdaların tüketimi azaltılır. Ayrıca fosfat bağlayıcı ilaç tedavisi önerilebilir.

Hastaların kronik gereksinimlerine göre tedavi dozları ayarlandıktan sonra seyrek aralarla kontrol önerilir. Bu kontrollerde serum kalsiyum seviyesinin riskli olmayan seviyelerde tutulması amaçlanır. Hastanın tetani eğilimi olmaması gerekir. Genellikle serum kalsiyum seviyesinin 8 mg/dl üzerinde olduğunda bu risk görülmez. Serum kalsiyum seviyesinin çok yükseldiği durumlarda hiperkalsiüri dolayısı ile nefrokalsinosis ve renal fonksiyon kaybının ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Kontrollerinde serum kalsiyum, fosfor ve kreatinin yanında 24 saatlik idrarlarında da kalsiyum ve kreatinin itrahını kontrol etmek gerekir. Hipoparatiroidizme bağlı olarak renal kalsiyum reabsorbsiyonu azaldığında hiperkalsiüri eğilimi vardır. İdrar kalsiyum atılımı 300 mg/dl altında olmalıdır. Hiperkalsiüri durumlarında tedaviye tiazide gurubu diüretik eklenebilir. Yumuşak doku kalsifikasyonlarının gelişmemesi için serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinin çarpanları 55 den az olması istenir.

Kaynaklar

1. Shoback D. Clinical Practice Hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008;359:391-403.
2. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical Management of Postsurgical Hypoparathyroidism. Endocr Pract. 2010 6:1-19.
3. Potts JT. The Parathyroid Gland and Pther Hyper and Hypocalcemic Disorders. In : Harrison's Principles of Internal Medicine . In: Harrison's principles of internal Medicine 17 Ed. Fauci AS. McGrawHill. New York. 2008, pp 2377-2396.
4. Jan De Beur SM, Streeten E, Levine M. Hypoparathyroidism and other causes of hypercalcemia. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3rd Ed. Becker KL. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2001, pp 586-601.
5. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hypocalcemic disorders. In: Williams Textbook of Endocrinology. 11th Ed. Kronenberg HM. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2008 pp 1241-1256,

VİTAMİN D ve YETMEZLİĞİ

Dr. Tümay Sözen

Günümüzde pandemi şeklinde Vitamin D (VD) eksikliği bulunmaktadır. VD eksikliğinin ana nedeni güneşe maruziyetin yeterli olmamasıdır. İnsanlar VD ihtiyaçları için güneşe muhtaçtır.

VD olarak bildiğimiz 7- dehidrokolekalsiferol (7DHKK) bir proreohormondur. Eser miktarlarıyla metabolizmada önemli rolleri olup, vücutta yapılamayan ve vücuda dışardan alınmadıkları takdirde yoksunluğuna özgün klinik tabloların ortaya çıktığı maddeler Vitamin diye adlandırılır. Dolayısıyla Vitamin D, bu tanıma uymamaktadır, çünkü vücudumuzda, deride D vitaminin ön maddeleri bulunmakla olup, derinin güneşin ultraviyole ışınlarının belli dalga boyunda olanlarına maruz kalması ile, bu ön maddelerden VD, vücutta yapılabilmektedir. Hormonlar, kana salgılanan ve uzak dokularda, etkiler yaratan kimyasal maddelerdir. Dolayısıyla VD, halen kullanılması gerekli ismiyle D hormonu veya tam yerleşmemiş bir isim olarak Güneş Hormonu olarak son zamanlarda anılmaktadır, fakat vitamin kelimesi halen yaygın olarak kullanılmaktadır ve değiştirilmemiştir.

VD yağda eriyen bir sekosteroid prohormondur, ya diyetle alınır (VD₂) veya epidermisde mevcut Provitamin D₃, 7 DHCC den fotosentez yoluyla oluşur. ProVD₃ biyolojik olarak aktif değildir. ProVD₃ bir previtamin olan PreVD₃ e güneşin ultraviyole ışınlarına maruziyetiyle fotolize edilir. Bu madde de biyolojik olarak inaktiftir. Solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınları atmosferden geçerek, derinin, epidermal proVD₃'ün, preVD₃'e fotokimyasal dönüşümünü sağlayacak olan, (ProVD₃ depolarının %8'ini içeren) epidermisdeki stratum spinosum ve stratum bazalis tabakalarına ulaşır, 30 dakikada preVD₃ bu iki tabakada nonenzimatik olarak oluşur (1).

Dermisin birim cm^2 alanında, her ne kadar epidermisdeki kadar ProVD_3 varsa da, UVR 290-315 nm boyutundaki ışınlar, epidermis tarafından absorbe edilir, dolayısıyla dermiste çok az miktarda preVD_3 yapılır. Deride preVD_3 oluşunca, nonenzimatik olarak hemen termal izomerizasyona uğrar ve VD_3 e dönüşür (2).

Fizyolojik vücut ısısında, bu dönüşümün gerçekleşmesi 2-3 gün alır. Sıcakkanlı canlılarda, deri güneş ışığına maruz kaldıktan sonraki birkaç gün içinde de, deride sentez olayı devam eder ve sentezlenen VD_3 dolaşıma verilir. Bu termal izomerizasyon reaksiyonu, ısının oldukça sabit olduğu dermoepitelial birleşme bölgesinde olur, ve bu olay çevrenin ısısından etkilenebilen deri yüzeyi sıcaklığından etkilenmez. Dolayısıyla kışın veya yazın güneşe maruz kalındığında, deri yüzeyinin ısısı birkaç derece değişse bile, PreVD_3 ün, VD_3 e dönüşümü sabit kalır. PreVD_3 hem termal enerji, ve hem de UVR a hassastır. PreVD_3 deride oluştuğunda, ya termal olarak VD_3 'e izomerize olur (gün ışığına maruziyet varsa) veya gün ışığına maruziyet yoksa bir foton UVR absorbe eder ve biyolojik olarak inert olan; lumisterol ve takisterol adı verilen 2 izomere dönüşür. Uzun süre güneşlenme gibi solar radyasyona sürekli maruz kalındığında PreVD_3 yapımı devamlı artmaz ve hemen lumisterol ve takisterole döner. Beyaz ırktan olanların bütün vücudunun minimum eritem dozunun (MED) 1.5 misline maruz kalması halinde, serum 25OHD_3 düzeyleri, güneşe maruziyetten 24-48 saat sonra 60 katı artar, aynı dozdaki radyasyonun, zencilerde serum VD_3 düzeyleri üzerine bir etkisi olmaz, zira dermisteki melanin, iyi bir UV filtresi görevi görür, ProVD_3 için solar UVR ile rekabete girer. Erişkin beyaz ve zencilerde, derimde birim alanda, benzer miktarda ProVD_3 vardır, dolayısıyla zencilerin VD_3 yapabilme kapasiteleri beyazlarınkiyle aynıdır, fakat aynı miktarda VD_3 yapılabilmesi için zencilerin çok daha yüksek dozda UVR maruz kalmaları gerekmektedir. Serum VD_3 düzeyleri, güneşe maruziyetten 1-2 gün sonra artarsa da, $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri tedricen artar ve ancak 7-14 gün sonra %50 artış gösterir. Bu mekanizmalar, uzun süreli UVR maruziyet sonrası VD intoksikasyonunu önler. Ekvatoriyal güneşe 30 dakika veya 8 saat maruz kalmakla, derideki ProVD_3 in ancak %15'i, previtamin D_3 e döner. Kuzey ülkelerinde 40° enlemde ultraviolet radyasyonu (UVR), 7DHCC 'i VD_3 'e 7 ay boyunca dönüştürmekte etkilidir, oysa $50-55^\circ$ enlemde olan İsveç'te 5 ay süreyle UVR etkili olmaktadır. Etkin UVR ye maruziyetin süresi güneşin hangi açıdan geldiği ve atmosferik kirlilikle ilgilidir, güneşin etkili olabilmesi için bölgenin 35° enlemin üzerinde olması gerekir. Dolayısıyla coğrafi olarak kuzey küre enlemlerinde bulunma bu olasılığı artırır.

VD_3 epidermiste teşekkül ettiğinde, dermo-epidermal bileşkeden dolaşıma taşınır yüksek affinitesi nedeniyle hemen dolaşımdaki VD bağlayıcı proteine (VDBP) ve proteinlerden albumin süper ailesine mensup olanlara bağlanır ve böylece deriden gelen VD_3 ile diyetle gastrointestinal sistemden vücuda giren VD_2 biyolojik olarak inaktifdirler

ve kana geçtiklerinde önce karaciğer parankiminde yüksek kapasiteli sitokrom P450'lerden, 25 hidroksilaz enzimi vasıtasıyla 25 hidroksivitamin D_3 (25OHD₃) Kalsidiol'e dönüşür. Bu mikrozomal enzim CYP2R1 in substrat olarak en çok VD ye affinitesi vardır. Memelilerde bu basamağın güçlü bir regülasyonu yoktur ve karaciğerde 25 OHD₃ nin önemli bir depolanması olmaz ve karaciğerden hemen kana salıverilir ve serumda biyolojik yarı ömrü 12-19 gündür. serumda 25OHD₃, en fazla miktarda mevcut stabil metabolittir ve VD'nin serumdaki en iyi göstergesidir. 25OHD₃, daha sonra böbrekte mitokondrial CYP27B1 hidroksilaz (1a hidroksilaz enzimi) ile aktif hormon olan 1,25 dihidroksi VD₃ (1,25 (OH)₂D₃ = Kalsidiol)'e, ve gıdalarla alınan VD₂ (ergosterol) 1,25 dihidroksi VD₂ (1,25(OH)₂D₂) dönüşür. Böbrekteki CYP27B1 hidroksilaz enzim düzeyi, PTH tarafından kontrol edilir, PTH'nın sentezi ise, serumdaki Ca ve P ile regule edilir. Hipokalsemi, hipofosfatemi, GH, PRL tarafından da CYP27B1 hidroksilaz enzimi uyarılır. Osteositlerden kemikte salgılanan Fibroblast Büyüme Faktörü-23 (FGF-23) Ca mobilizasyonunu sağlamak üzere artmış olan PTH ve CYP27B1 hidroksilaz gene ekspresyonunu azaltarak 1,25 (OH)₂D₃ sentezini süprese eder. Bu enzim, vitamin D reseptörüne çok yüksek affinitesi olan bir ligandır, hedef dokularda 1,25(OH)₂D₃'ün yönlendirildiği genlerin ekspresyonunu değiştirir.

Dolaşımdaki 1,25 (OH)₂D₃ serum konsantrasyonunu 25OHD₃'ün %0.1'i kadardır. 1,25 OH₂D₃ böbrek ve barsaktan, Ca ve P absorpsiyonunu artırır. Ayrıca, hem 25OHD₃ ve hem de 1,25(OH)₂D₃, 25 ve 24 hidroksilaz (CYP 24) enzimiyle, biyolojik olarak inaktif olan 24,25 OH₂D₃'e dönüştürülerek suda eriyen kalsitriol asite katabolize edilir. FGF-23, CYP24 ekspresyonunu artırır. Dolaşımdaki 24,25(OH)₂D₃ düzeyleri, dolaşımdaki 25OHD₃ düzeyleri ile yakından ilgilidir. Dolaşımdaki 25OHD₃ düzeyleri, serum 24,25 OH₂D₃ düzeylerinin 10 misli daha fazla ve ortalama serum kalsitriol düzeylerinden 500-1000 defa daha yüksektir. VD₃ ile VD₂ nin metabolizmaları benzerdir. Oral VD₃ alımı aynı miktardaki VD₂ ye göre %70 daha yüksek 25OHD₃ serum düzeyleri yaratır (3).

Glomerüler filtrasyon 50 ml/dk altına inerse böbrekten 1,25(OH)₂D₃ yapımı azalır ve Ca malabsorpsiyonu, sekonder hiperparatiroidizm ve sonuçta osteoporoz ve osteomalazi meydana gelir

Vitamin D metabolitleri sistemik kalsiyum homeostazisinde, barsak, böbrek ve kemikteki etkileri ile önemli rol oynar. Kalsitriol molar bazda en güçlü olan metabolittir. Kalsitriol, oral olarak alınmış olan Ca un aktif olarak barsaktan absorpsiyonunu, ve tubuler reabsorpsiyonunu VD reseptörleri üzerinden sağlar ve normal fizyolojik serum Ca düzeylerinin idamesini temin eder. VD olmadığında diyetdeki kalsiyumun sadece %10-15'i ve fosforun %60'ı barsaktan emilir.

Kalsitriol sadece sistemik Ca homeostazisinde değil, çeşitli dokulardaki intrasellüler Ca homeostazisinde de rol alır.

Yakın zamanlara kadar aktif VD hedef organlarının sadece barsak, böbrek ve kemik olduğu sanılıyordu. Bütün bu organlarda esas etkisi, başlıca Ca ve inorganik P homeostazı ile mineral metabolizmasını sağlamaktadır.

Kalsitriole ait biyolojik etkiler, ya genomik yada nongenomik yollarla olur. Genomik cevaplar nükleer VD reseptörü ile nongenomik yolak işlemesi ise voltaja bağımlı Ca kanalları ile, bunlar uygun sinyal iletim yolları ile biyolojik cevapları başlatırlar

Vitamin D reseptörü (VDR): VDR'nün bugün 30'dan daha fazla dokuda bulunduğu bilinmektedir. Endotel, düz kas, myokard, beyin, prostat, meme, kolon hücreleri, immün hücreler vb bunlar arasındadır (4-6).

Vitamin D reseptörü olan dokular

- Paratiroid, Pankreas, Hipofiz hücreleri
- Ovaryum, Prostate, diğer endokrin hücreler,
- Dolaşımdaki monositler, B lenfositleri ve Aktif T hücreleri,
- Nöronlar, dendritler,
- Plasenta
- Distal renal cells,
- Epidermal hücreler, deri fibroblastları, keratinositler,
- Kas hücreleri, Osteoblastlar, kondrositler,
- Kolon enterositleri,
- Mide hücreleri,
- Karaciğer hücreleri,
- Aort endotel hücreleri vs dir

Dolaşımdaki $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçer, nükleusa ulaşır, orada bir steroid hormon gibi sitozolik VDR'e bağlanır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nükleer retinoik asit reseptörüne bağlanınca, nükleer transkripsiyon faktörü görevi görür ve genlerin fonksiyonunu ve protein sentezini indükler.

Kalsitriol tarafından regüle edildiği anlaşılan genlerin sayısı giderek artmaktadır. Çok sayıdaki Ca ve kemikle ilgili genler yanında, hücre siklusları, veya humoral mekanizmalarla (örneğin immün veya hematopoietik sistem) ile ilgili bir çok gen kalsitriole bağımlıdır

Kalsitriol direkt veya indirekt olarak 200 kadar geni regule eder. Bu arada böbrekten renin, pankreastan insülin, makrofajlardan katelisinidin yapımını, lenositlerden sitokin salınımını, kardiyomyositlerle vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve büyümesini regule eder.

Önceleri, normal şartlar altında 25OHD_3 'ün 1α hidroksilasyonunun sadece böbrekte yapılabildiği ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün mineral metabolizmasını kontrol ettiği düşünülmekteydi. Oysa bugün $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün lokal olarak çeşitli dokularda otokrin veya parakrin şekilde (keratinositler, kolon ve prostat hücreleri, solunum sisteminin epitel hücreleri de dahil olmak üzere, birçok nonrenal dokularda) oluştuğunu bilmekteyiz. Bu dokularda $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili anahtar olayları kontrol eder. (7)

Sitozolik kalsitriol-VDR kompleksinin de novo mRNA ve protein sentezini indüklemesi, saatler veya günler sürebilir. Oysa kalsitriolün çeşitli dokularda hem hücresel hemde subsellüler seviyede çok kısa zamanda oluşan etkileri de olduğu anlaşılmıştır (5). Bu etkileri genomda reseptör-hormon etkileşimi ile izah etmek mümkün değildir. Birçok hücre serilerinde dakikalar içinde spesifik intrasellüler metabolik yolların aktivasyonunu oluşturan, membrana bağlı VDR'de tanımlanmıştır. İyonize Ca ile oluşan kas kasılmaları, sinir uyarı iletimleri ve diğer ani oluşan, gereğinde hayat kurtaran diğer fizyolojik olaylar bu yolak vasıtasıyla gelişmektedir.

25OHD₃'ünde önemli fizyolojik fonksiyonları olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Doz-cevap çalışmaları, intestinal Ca absorpsiyonunda kalsitriolün, 25OHD₃'e göre molar gücünün 125/1 ile 400/1 arasında değiştiğini göstermektedir. Kalsitriol ile 25OHD₃'in bu molar güçleri ve bu iki vitamin D metabolitinin serum konsantrasyonları göz önüne alındığında (ortalama 1:500 ile 1:1000) dolaşımdaki vitamin D aktivitesine 25OHD₃'nin %55-90 oranında katkısı olduğu varsayılabilir (8).

Bu varsayıma destek olarak kesitsel çalışmalar, kalsitriolden çok, serum 25OHD₃ düzeylerinin intestinal Ca absorpsiyonunun çok daha iyi bir göstergesi olduğunu göstermiştir.

Ayrıca 25OHD₃'ün

- Kas hücreleri kültüründe Ca 45 alımını artırdığı (9),
- Hücre içi Ca⁺⁺ un sarkoplazmik retikulumda tekrar alınmasını sağladığı (10),
- Hücre içi P un birikimini uyardığı (11), bilinmektedir

25OHD₃, VDR olan çeşitli dokularda 1 α hidroksilaz için bir substrat olarak kullanılır. Vücutta Ca metabolizmasından sorumlu olmayan dokular muhtemelen 25OHD₃'yi kalsitriol yapmak için kullanırlar. Dolayısıyla serumdaki düşük 25OHD₃ düzeyleri hücre içi yeterli kalsitriol oluşamamasından sorumlu olabilir

Vitamin D'nin filogenetik olarak gelişiminde farklı 2 fonksiyonu oluşmuştur: Bunlardan ilki ve ilkel olanı, lokal olarak bazı dokularda bir sitokin olarak parakrin veya otokrin etkiler yapması, diğeri daha ileri bir gelişim sonucunda dolaşımda bir hormon şeklinde bulunarak fonksiyon göstermektedir.

Tek hücrelilerden insana kadar olan yelpazede, bu gelişimsel primitif, sitokin şeklindeki rolünde, dış çevreden mikrobik saldırılara karşı organizmayı koruma görevini yüklenir. 1,25 (OH)₂D₃ sitokin olarak esas monosit-makrofajlardan sentez edilir ve VDR ile intrakrine etkileşimle organizmada mikrobik ajanlara karşı cevapları yönlendirir (12).

Monosit-makrofajlarda 1,25 (OH)₂D₃ yeterli miktarlarda sentez edildiğinde, inflamatuvar microçevrede, aktive olmuş ve VDR eksprese eden T ve B lenfositleriyle etkileşime geçer. 1,25 (OH)₂D₃'nin hormon veya sitokin sistemleri arasındaki esas ayırdedici özellik, substrat olarak dolaşımda yetersiz 25OHD₃ bulunduğu, sekonder hiperparatiroidizmle PTH

yoluyla, renal CYP27 B1 hidroksilazı uyararak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ın yapımını artırır veya idamesini sağlar. Bu durumdan çok farklı olarak, 25OHD_3 'nın böbrek dışı dokularda CYP27 B1 için sustrat olarak azlığı durumunda, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımını azaltır.

Vitamin D Eksikliğinin Tanımı

Optimal kemik ve vücut sağlığı için yeterli VD statusu önemlidir. İnsan vücudu normokalsemi durumunu devam ettirebilmek, barsak Ca emiliminin yeterliliğini sağlamak için, VD yetmezliği/eksikliğinde ve VD nin metabolizması ve etkisinde, çok kısa zamanda değişiklikler yapar. İdeal Ca alımının ne kadar olduğu tam belirlenmemiştir. İntestinal Ca emiliminde düşme, serum Ca'unda ufak fakat gerçek bir düşme yapar. Bu düşme paratiroid bezi hücrelerinin plazma membranındaki kalsiyum algılayıcı reseptör (Ca sensing receptor= CaSR) tarafından farkedilir bu, bezden parathormon (PTH) gen ekspresyonunu artırma ve salıverilmesi için bir sinyaldir. Böbreğin proksimal lup epitel hücrelerinin plazma membranındaki PTH/PTH related peptid reseptörleri ile PTH'nın etkileşimi CYP27B1 gen ekspresyonunu ve mevcut substrat 25OHD_3 'nin $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dönüşümünü artırır, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seruma geçer, VDBP'e bağlanır. Barsak ve kemikte VDR ile regule edilen genlerin kontrol bölgelerinde (Vitamin D responsive element= VDRE) aracılığı ile barsakta Ca ve P emilimini artırır, ve kemikte mineral fazındaki Ca ve P'ü sırasıyla açığa çıkarır.

Bu şekilde serum Ca'undaki eksiklik düzeltildiğinde, aktive olmuş $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ /PTH eksen, osteosit kaynaklı FGF-23 tarafından süprese edilir (13).

Bu anlatılan fizyolojik değişiklikler, birçok araştırmacı tarafından VD hormonunun yetmezlik ve/veya eksikliğinin, serumdaki immunoreaktif PTH (iPTH) düzeylerinin yüksek bulunmasıyla tanımlanmasına neden olmuştur (14).

Serum 25OHD_3 düzeyleri genel olarak VD durumunun bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Fakat hangi düzeyin yeterlilik kabul edileceği hakkında tam bir fikir birliği yoktur (15-18).

Serumda ölçülen 25OHD_3 düzeyinin $<20\text{ ng/ml}$ (50 nmol/L) olduğu haller, birçok uzman tarafından VD eksikliği olarak tanımlanır. 25OHD_3 düzeyleri $30-40\text{ ng/ml}$ oluncaya kadar, PTH düzeyleri ile ters bir ilişki gösterir. Bu düzeyde PTH, en düşük değerlerine ulaşır. İntestinal kalsiyum transportu 25OHD_3 düzeyleri ortalama $20-32\text{ ng/ml}$ olan kadınlarda, %45-65 oranında artar.

Son verilerin ışığında, serum iPTH düzeylerinin, serum 25OHD_3 düzeyinin 30 ng/ml (veya 75 nmol/L) olduğunda önemli derecede yükseldiği kabul edilir (18). Bu veriye dayanarak $21-29\text{ ng/ml}$ ($50\text{ nmol/L} - 75\text{ nmol/L}$) 25OHD_3 düzeyleri, göreceli VD yetersizliği olarak kabul edilir. 25OHD_3 düzeylerinin 20 ng/ml (veya 50 nmol/L) altında olması aşikar VD eksikliği

olarak kabul edilir ve bu durumda bu eksikliğe ait iskeletle ilgili sorunlar klinik olarak belirgin hale gelir.

Bu tanım göz önüne alındığında VD yoksunluğu veya yetersizliği, dünya üzerinde 1 milyar insanda bulunmaktadır. Akdeniz ülkeleri gibi güneşli günlerin yoğun olduğu ülkelerde bile VD eksikliği sık olarak görülmektedir, bunun nedeni daha önce yazılmış olan yeterli güneş maruziyetini önleyen durumlardır. Bunun yanında birçok kuzey Avrupa ülkesinde süt ürünlerine VD ilavesi yapıldığından VD eksikliği daha az görülmektedir.

VD yeterlilik düzeyi ise >30 ng/ml olan 25OHD_3 değerleri ile tanımlanır. Genelde 60 ng/ml – 120 ng/ml (100 - 200 nmol/L) 25OHD_3 değerleri VD yeterliliği diye kabul edilmektedir (19).

VD intoksikasyonu 25OHD_3 düzeylerinin 150 - 200 ng/ml olduğu durumdur.

Serum 25 OHD düzeyleri VD durumunun göstergesidir

- 25 OHD <20 ng/ml (<50 nmol/ml) VD eksikliği
- 25 OHD 20 - 29 ng / ml VD yetersizliği
- 25 OHD >30 ng / ml (> 75 nmol/ml) VD yeterliliği
- 25 OHD >150 ng / ml VD intoksikasyonu

VD ve Kemik Sağlığı

VD'nin en dramatik fizyolojik etkisi intestinal Ca transportunu ve absorpsiyonunu sağlamaktır. VD reseptörünün, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ile buluşması sonrasında, kalsiyum absorpsiyonu %30-40 ve fosfor absorpsiyonu %80 artar.

Çeşitli ırklardaki (beyaz, Meksikalı Amerikalı, siyah ırk) kadın ve erkekte, serum 25OHD_3 düzeylerinin, kemik mineral yoğunluğu (KMY) düzeyleri ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir. Serum 25OHD_3 düzeyi 30 ng/ml altına düştüğünde, intestinal kalsiyum absorpsiyonunda önemli derecede azalma olarak PTH salınımı artar. PTH $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımını uyararak böbrekten kalsiyum emilimini artırdığı gibi, osteoblastları aktive ederek preosteoklastların, olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Osteoklastlar kemikte resorpsiyonu artırır böylece kan Ca'unun idamesini sağlamaya çalışır, fakat bu olayın uzaması osteopeni ve osteoporozu neden olarak kırık riskini artırır.

Yaşlı erkeklerde yapılan bir araştırmada 11 yıllık takipte 25OHD_3 düzeyi 16 ng/ml'den yüksek ve düşük olanlarda kalça kırık riski araştırılmış ve 25OHD_3 düzeyi 16 ng/ml'den düşük olanlardan daha yüksek bulunmuştur (17,20).

Kalsiyum ve VD'nin eksikliği in-utero veya çocuklukta, iskelette maksimal kalsiyum birikimini önler. VD eksikliği ilerlerse, paratiroid bezler maksimal olarak uyarılır, sekonder hiperparatiroidizm olur. PTH, 25OHD_3 'nin metabolizmasını $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımı yönünde artırır. Bu da VD eksikliğini daha derinleştirir. PTH aynı zamanda fosfatüriyi de artırır, düşük veya düşük-normal fosfor düzeyleri ile yeterli (kalsiyum X fosfor) ürünü oluşamayacağı

için osteoblastların yaptığı matriks kollajeninin mineralizasyonu yeterli olamaz ve çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalazi olur.

Yeni kemiğin oluşmasında 2 basamak vardır:

- Osteoblastların organik matriksi (Osteoid) yapması
- Matriksin olgunlaşması

Yeni oluşan matriksin olgunlaşması için birçok enzimin 10-15 gün içinde sentez edilmesi gerekir. Bu noktada kemik minerali amorf Ca fosfat olarak depolanmaya başlar ve hidroksiapatite dönüşür. Bunun için Ca ekstrasellüler alandan alınarak matrikste mevcut veziküllere taşınır. Bu arada P, alkali fosfataz aracılığı ile veziküllerde yapılır. VD bu matriks mineralizasyonunun her safhasında etkindir, kemik matriks sentezi VD eksikliğinde azalır ve VD yerine konduğunda artar. Kemik matriksinde mevcut non-kollagen kemik GLA proteini diğer adıyla osteokalsinin sentezi de VD tarafından regule edilir.

Kemiğin normal mineralizasyonu için yeterli Ca ve P, aktif VD ile daha önce bahsedilmiş şekilde barsaktan absorpsiyonla temin edilir.

Kemikten mineral kaybıyla birlikte olan osteoporoz, kemik ağrısı ile birlikte değildir buna karşın osteomalazi, izole veya jeneralize kemik ağrısı ile birliktedir. Bu ağrının nedeninin, periost altındaki demineralize jelatin matriksin hidrasyonu olduğu sanılmaktadır. Hidrate matriks, periostu dışı doğru iter ve zonklayıcı, künt ağrısı yaratır. Osteomalazi sıklıkla, başparmak ile sternum veya pretibial bölgeye bastırmakla oluşan ağrı ile tanınabilir.

VD eksikliği çocuklarda raşitizme neden olmaktadır. Son zamanlarda raşitizmin özellikle Afrikan-Amerikan olan çocuklarda çok yüksek oranda görüldüğü bu konuya dikkatlerin çekilmesine neden olmuştur. Bir yeni doğan bebeğin 25 OHD₃ düzeyleri genelde annenin yarsı kadardır. Erken bebeklik devrinde bozuk VD durumu, gebelik sırasında maternal VD eksikliği ile anneden fetusa yetersiz VD transferi ile düşük bebek depolarına neden olur.

Zenciler melanin pigmentleri nedeniyle VD eksikliğine daha yatkındırlar, bir araştırmada 15-49 yaşlarındaki zenci ve beyaz kadınların 25OHD₃'leri ölçülmüş zencilerde prevalans %42.4 beyazlarda %4.2 bulunmuştur. Üçüncü National Health & Nutrition Examination Survey de de (1988-1994) hipo D vitaminozu araştırılmış ve 20-40 yaşlarındaki zencilerde, 25OHD₃ düzeyleri, aynı yaşdaki beyazlarınkinden daha düşük bulunmuştur (21) Oysa zenci kadınların KMY'leri daha yüksektir ve kalça kırıkları daha azdır ve kemik kayıpları daha uzun süreçlerde olur. Bu gerçek, zencilerdeki kemik ince yapısının beyazlardan daha güçlü olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

VD, Kas Gücü ve Düşmeler

Kas dokusu VD nin bir hedef organıdır. Çok eski tarihlerdeki literatürlerde osteomalazide kas zaafiyeti olduğu bildirilmiştir (22,23).

Osteomalazi veya raşitizmdeki kas güçsüzlüğü, kullanamamaktan kaynaklanan atrofiye bağlı değildir, ve plazma Ca konsantrasyonları

değişiklikleri ile nörojenik tahribattan bağımsız olarak oluşur, kas metabolizmasının bozulmasındandır, VD tedavisine cevap verir. VD, kasın hücre Ca düzeylerinin regülasyonunda rol oynar. Osteomalazideki myopati, daha ziyade proksimal kas zayıflığı şeklindedir (23). Merdiven çıkmakta, oturan yerden veya yatar pozisyonundan kalkma sırasında zorluk, kol ve elle objeleri kaldıramama, ördekvari yürüyüşle karakterizedir. Fizik muayenede güçsüzlüğün en fazla gövde omuz ve kalça kuşağında olduğu saptanır, kas güçsüzlüğü ile orantılı his kusuru yoktur, kas erimesi vardır, fakat dikkati çekecek fazla değildir. Tendon refleksleri mevcuttur. Myopatik değişiklikler düşük serum Ca düzeyleri ile birlikte değildir. Kaslarda yağlı infiltrasyon, interstisiyel fibrosis, sarkolemmal nükleer proliferasyon ve kas lifleri kalınlığında değişiklikler gibi nonspesifik histolojik değişiklikler saptanır.

EMG'ler anormaldır, motor unit potansiyelleri süresinde ve amplitüdünde bozukluk ve dejenerasyon belirtisi olmaksız artmış polifazi vardır .

İskelet kaslarındaki kontraksiyon ve gevşeme siklusları, sarkoplasmadaki serbest Ca ionları konsantrasyonuna bağlıdır. Kas kontraksiyonu ve gevşemesinde sırasıyla sarkoplazmik retikulum tarafından Ca salıverilmesi ve alınması ile sarkoplazmik Ca düzeylerinde ani değişiklikler olur. Ayrıca sarkolemma ve mitokondriyadaki Ca transport sistemleri, kas sitoplazmik Ca iyonunun regülasyonunda rol alırlar. VD'nin kas Ca transport sistemlerine direkt etkisi, iskelet kas dokusu ve myoblast kültürlerinde gösterilmiştir. Hipokalsemik hayvanlarda, Ca'un kastan serumda çabucak mobilize olduğu gösterilmiştir. Bu VD'nin Ca homeostazında rol oynadığının diğeri bir belirtisidir. Bu myopati VD tedavisine yanıt verir (24). İskelet kasında VD reseptörleri vardır(25)

VD eksikliği proksimal kas güçsüzlüğü yaparak vücudun ayakta iken salınmasını artırır. Ve düşme riskini artırır (26,27).

Kasların performans hızı ve proksimal kas gücü 25 OHD₃ düzeyleri 4 ng/ml den 40 ng/ml yükseltildiğinde artar ve düzeyler 40ng/ml dan daha da artırılırsa, daha da iyileşir. VD düşmeleri, sadece kalsiyum alanlara göre daha fazla oranda önler. Düşmelerin önlenmesinde 400 IU VD yeterli olmamaktadır, 800 IU VD, kalsiyumla birlikte verildiğinde düşme riskini plaseboya göre %72 daha azaltmaktadır .

Vitamin D Eksikliği

VD eksikliği yaşlılarda, özellikle bakım evlerinde yaşayanlarda %70-100 civarındadır, 25OHD₃ düzeyleri normal sınırların yarısı kadar düşüktür. Fransada da ambulatuvar, evde yaşayan yaşlılarda, bu oranın %40 civarında olduğu saptanmıştır (Yaşlılarda diyet seçiciliği ve daha ziyade kapalı ortamda bulunup gün ışığına maruz kalmamalarından), şişmanlarda yağ dokusunda VD dağılımın fazla oluşu (ve henüz tam bilinmeyen nedenlerle) esmer veya zencilerde (melanin pigmenti fazla olduğundan) daha sıklıkla VD eksikliği

görülmektedir. Deride VD'nin doğal olarak bulunmasına karşın VD eksikliği veya yoksunluğu, bazen beklendiğinden daha sık meydana gelmektedir.

Güneş ışınlarının gerekli dalga boylarının deriye yeterli ulaşamaması VD eksikliğini yaratır. Bu durumlar :

Güneşe maruziyetin çeşitli nedenlerle azalması,

Endüstriyel kirlenme, hava kirliliği (fabrika ve ekzos dumanları vs),

Sisli havaların sık oluşu,

Geleneksel giyim tarzları (tesettür tarzı kapalı giyim) (28-31),

Güneş koruyucuların kullanımı

Yaşlanma (32,33),

Kutuplara yakın yerlerde yaşama (örneğin İsveç te),

Yüksek rakımda bulunma,

Güneşin dünya ile olan konumundaki değişiklikler (mevsimsel değişiklikler, kış ayları) (34),

Kuzey yarım küreye yakın yerlerde yaşama,

Güneş ışınlarının etkisi ekvator'dan uzaklığa bağlıdır, kuzey ülkelerinde 40° enlemde UVB ışınları, 7DHCC lü VD₃'e, 7 ay boyunca dönüştürmekte etkilidir, örneğin 50-55° olan İsveç te 5 ay süreyle UVB etkili olmaktadır. Etkin UVB ye maruziyetin süresi güneşin hangi açıdan geldiği ve atmosferik kirlilikle ilgilidir, güneşin etkili olması için enlemin 35° üzerinde olması gerekir, dolayısıyla coğrafi olarak kuzey küreye yakın olma bu olasılığı artırır (35,36), Bütün bu nedenler VD eksikliği veya yetersizliği yapabilir. VD'nin deriden oluşturulmaması dışında VD eksikliği aşağıdaki nedenlerle de oluşabilir.

Vitamin D eksikliğinin Diğer Nedenleri

- Diyetle alımının yetersiz oluşu,
- VD aktivasyonundaki bozukluklar (ilerlemiş karaciğer hastalıkları, izoniazid kullanımında 25 hidroksilasyon yeterli değildir vs)
- 1,25OHD nin biyolojik etkilerine direnç
- Barsaktan yağ emilim sorunları yaratan haller
- Terminal ileum hastalıklarında Vitamin D metabolitlerinin enterohepatik dolaşımındaki bozukluklar.
- Kronik Böbrek Hastalıklarında bozuk 1 alfa hidroksilasyon
- Bazı ilaçlar ile VD metabolitlerinin inaktivasyonu (barbituratlar, fenitoin, rifampin vs.),

Vitamin D Eksikliği Tedavisi

VD eksikliği veya yetersizliği (yoksunluk) olduğunda bunun tedavisi önemli olduğu kadar bu tabloların oluşmaması için ne yapılması gerektiği de önemlidir.

National Institute of Health e (NIH) göre VD eksikliği, insanlar yeterli UVR ye maruz kalmadıkları veya yeterli şekilde gıda ile VD almadıklarında oluşur. Yüz, kollar eller, bacaklar, yüz veya sırtın haftada en aşağı 2 kez 10-15 dakika güneş ışığına maruziyeti optimal serum vitamin D düzeylerini sağlar. Güneş koruyucuların kullanımı SPF-8 %9.5 ve SPF-15 %99 VD sentezini azaltır. Cilt rengi koyu olanlarda UVR melanin tarafından absorbe edildiği için VD sentezi %99 azalır, 70'li yaştakilerde VD sentezi %25 kadar azalır, çünkü yaşlanma ile VD reseptör sayıları ve VD'nin VDR'ye affinitesinde azalma meydana gelir. Bu nedenle esmerlerin veya yaşlıların diyetlerinde daha fazla VD almaları gereklidir. Güneş kış aylarında yeteri kadar yükselemediği için yüksek enlemlerde yaşayanlarda diyetlerinde daha fazla VD almalıdırlar.

Bazı ilaçlar VD nin emilimini önlerler (antiasitler) veya metabolizmasını hızlandırırlar. Antikonvulzanlar, tiazid diüretikler, kortikosteroidler, nikotin, simetidine koleterol düşürücü ilaçlar heparin zayıflatıcı ajanlar (Xenical) bunlar arasında sayılabilir .

Klinik uygulamalarda, yağlı balıklar (somon, sardunya)yumurta sarısı dışında doğal yiyeceklerden vitamin D'den zengin olanlar azdır. Bazı ülkelerde VD ile güçlendirilmiş süt ürünleri ve gevrekler bulunmaktadır. Yağlı balıklardan çiflik somonları, açık deniz balıklarına göre daha az VD içerir. Gıda hazırlama sırasında VD kaybına neden olan en önemli pişirme şekli, bitkisel yağlarla kızartmadır

Birçok insan için günlük önerilen VD miktarı 1000 IU/gündür. Günlük vitamin preparatlarının diyetle ilavesi ile günlük ihtiyaç sağlanabilir. Ortalama günlük multivitaminler 400 IU VD içerirler. Çocuk vitaminlerinde 200-400 IU/tablet veya tatlı kaşığı olarak verilir. Hastalarda ileri bir VD eksikliği varsa (serum düzeyleri 10 ng/ml den az) o zaman hastalar günde 50.000 IU/haftada bir, 6- 8 haftalık bir tedaviye alınır ve serum 25OHD düzeylerinin 32 ng/ml e ulaştırılması hedeflenir. Son araştırmaların ışığında yaşa göre değişmek üzere bilimsel kuruluşların önerileri doğrultusunda vitamin D herkes için önerilmelidir. VD kullanımındaki ideal VD dozu konusunda tam bir konsensus hala oluşmamıştır, Değişik bilimsel kuruluşlar değişik uygulamalar önermektedirler (37-40)

VD toksisitesi olması için serum 25OHD düzeylerinin 150 ng/ml veya üstündeki değerlere ulaşması ve bunun da 10.000 IU'den daha yüksek değerlerin günlük verilmesi ile oluşabildiği anlaşılmıştır (15).

Günlük klinik uygulamalarda VD kullanımının bütün hastalar için kullanılması önerilmelidir.

İrdeleme

Son yıllarda VD yetmezliğinin bütün dünya ülkelerine ileri derecede arttığı anlaşılmıştır. Geçmiş bilgilerimiz VD nin sadece kemik kas sisteminde görevleri olduğu şeklinde iken, giderek iskelet sistemi dışındada çok önemli

fonksiyonarı olduğu anlaşılmıştır. Immun sistemde biri sitokin şeklinde otokrin veya parakrin etkileriyle otoimmün hastalıklarının bir çoğunda etkin olması, ayrıca metabolik sendromun öğeleri olan kardiyovasküler sistem bozuklukları, obezite, glukoz intoleransı oluştuktaki etkileri yanında kanser oluşumu, yaşlanma ve yaşam süreci üzerine de önemli etkileri olduğu bilinmektedir.

Genelde yeteri kadar güneşe maruziyet VD yoksunluğu veya yetmezliğini önleyebilmekte ise de, güneşin deriye ulaşmasındaki sorunlar (kapalı giyim tarzları, yüksek rakımda veya enlem boylarında bulunmak, hava kirliliği yaratan durumlar ve yaşlılık ta yoksunluk tabloları veya bazı hastalıklara yatkınlık ortaya çıkmaktadır. Sağlık üzerine önemli etkileri nedeniyle her bireyin özellikle yaşlıların önerilen dozlarda VD almasının sağlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Holick MF. Mc Collum Award Lecture, Vitamin D: New horizons for the 21st century. *Am J Clinl Nutr* 1994; 60: 619-630
2. Holick MF. Vitamin D: A Delightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66 :S182-194
3. Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierros A, Siu S et al Evidence that VD3 increases serum 25hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:854-858
4. Nemere I, Farach-Carson. Membrane receptors for steroid hormones: A case for spesific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Com* 1998;248: 442-449
5. Norman AW. Receptors for 1,25(OH)₂ D₃ :Past , present and future. *J Bone Miner Res* 1998;13:1360-1369
6. De Luca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15 : 2579- 2585 .
7. Bouillon R, Cameliel G, Daci E, Seagart S ,Verstuyf A. Vitamin D Metabolism and Action. *Osteoporos Int* 1998; 8: 13-19
8. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Lanspa SJ, Healy JC, DeLuca HF. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency . *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:406-411.
9. Selles J, Bellido T, Boland R. Modulation of calcium uptake in cultured cardiac muscle cells by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *J Mol Cell Cardiology* 1994; 26: 1593-1599,
10. Poiton JJ, Francis MJ, Smith R. Effect of Vitamin D deficiency on sarcoplasmic reticulum function and troponin C concentration of rabbit skeletal muscle . *Clin Science* 1979; 57: 257-263
11. Birge SJ, Haddad JG. 25 hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism *J Clin Invest* 1975; 56: 1100-1107
12. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor – dependent antimicrobial response . *Science* 2006; 311:1770-1773.
13. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008; 118: 3820-3828
14. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzon L, Sigurdsson G . Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake *JAMA* 2005;294:2336-2341
15. Zitterman A. Review article: Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Brit J Nutr* 2003; 89: 552-572
16. Giovannucci E. Expanding roles of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94 (2) 418- 420
17. Gallagher JC and Sai AJ. Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2630-2633

18. Kuchuc NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: Global perspective. *J Bone Miner Res* 2009; 24:693-701
19. Dawson- Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Ips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16 : 713-716
20. Melhius H, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H et al. Plasma 25 Oh hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community – based cohort of elderly men in Sweden . *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 : 2637-2645
21. Nesby- O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillispie C, Holli BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age. Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 187-192
22. O'Riordan JLH. Rickets, from history to molecular biology, from monkeys to YACS *J Endocrinology* 197; 154: S3-13.
23. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, Mc Knight B, and Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia. Report of 26 cases and literature review. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28:287-304
24. Menkes CJ. Clinical manifestations and etiology of osteomalacia. Up to date 1999: 7 (3)
25. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25 OHD3 receptors and activities in muscle. *J Bone Miner Res* 2004 ; 19: 370-378
26. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al . Higher 25 hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged >60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 : 752- 758
27. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff- Ferrari HA, Holick MF, Kiel D. A higher dose of Vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized multiple –dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234-239
28. El Sonbathy MR, Abdul-Gaffar NU. Vitamin D deficiency in veiled Kuwaiti women. *Eur J Clin Nutr* 1996 ; 315-318
29. Fonseca V, El Hazmi M, Tongia R, Abu- Aisha H H. Exposure to sunlight and Vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. *Postgrad Med J* 1984; 60: 589-591
30. Güllü S, Erdoğan MF, Uysal AR, Başkal N, Kamel AN, Erdogan G. A potential risk for osteomalacia due to sociocultural lifestyle in Turkish women *Endoc J* 1998; 45 : 675-678
31. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalcı O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women *J Endocrin Invest* 2000; 23; 173-177
32. Hollick MF Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular diseases. *Am J Clin Nutr* 2004 ;80: 1678S-1688S
33. Barzel US. Vitamin D deficiency. A risk factor for osteomalacia in the aged. *J Am Geriatr Soc* 1993 31: 598-601.
34. Finch PJ, Ang L, Colstan KW, Nispet J and Maxwell JD. Blunted seasonal variation in serum 25 hydroxy vitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians *Eur J Clin Nutr* 1992 ; 46 : 509-515
35. Cornish DA, Maluleke V, Mhlanga T An investigation into a possible relationship vitamin D hormone calcium and magnesium in a normal pigmented and rural black population in the Northern Province of South Africa . *Biofactors* 2000; 11; 35-38.
36. Bischoff – Ferrari HA, , Giovannucci E, Willett WC et al Estimation of optimal serum concentrations of 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84: 18-28
37. A. Catharine Ross, JoAnn E. Manson, Steven A. Abrams, John F. Aloia, Patsy M. Brannon, Steven K. Clinton, Ramon A. Durazo-Arvizu, J. Christopher Gallagher, Richard L. Gallo, Glenville Jones, Christopher S. Kovacs, Susan T. Mayne, Clifford J. Rosen, and Sue A. Shapses. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know IOM (Institute of Medicine) 2011
38. John F. Aloia Clinical Review: The 2011 Report on Dietary Reference Intake for Vitamin D: Where Do We Go From Here? *JCEM* 2011;96:2987-2996
39. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, and Connie M. Weaver. Clinical Practice Guideline: Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline *JCEM* 2011;96: 1911-1930
40. Rosen CJ. Vitamin D deficiency *N Eng J Med* 2011;364:248-254

OSTEOMALAZİ

Dr. Zeliha Hekimsoy

Osteomalazi, erişkinde yeni oluşan osteoidin (kemiğin organik, protein matriksi) mineralizasyonunda bozulma ve mineralize olmamış osteoidin kemikte birikimi ile karakterize bir metabolik kemik hastalığıdır.

Osteomalazi epifiz plaklarının kapanmasından sonra gelişen matür kemiğin hastalığıdır. Genellikle yaşlılarda ve orta yaş kadınlarda görülür. Raşitizm ise büyüyen kemikte (epifiz plakları kapanmadan önce) ortaya çıkar ve defektli mineralizasyon hem kemiklerde hem de epifizyal büyüme plaklarının kıkırdaklarında oluşur (1-6).

Etiyoloji

Osteomalazide defektli mineralizasyon, mineralizasyon için gerekli faktörlerden bir veya daha fazlasının eksikliğine bağlıdır (2). Mineralizasyon için gerekli faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- Hücre dışı sıvıda yeterli kalsiyum ve fosfor düzeyi
- Alkalen fosfataz enziminin yeterli bioaktivitesi
- Kalsifikasyon bölgesinde normal pH
- Yeni oluşan osteoidin kalitatif ve kantitatif açıdan yeterli olması
- Mineralizasyonu inhibe eden (bisfosfonatlar, alüminyum ve yüksek dozda flor gibi) ilaçların kullanılmamasıdır.

Osteomalazi nedenleri 3 başlık altında toplanabilir (2) (Tablo 1):

- 1) Vitamin D metabolizması bozuklukları (sekonder hiperparatiroidizme ve hipofosfatemiye neden olan)
- 2) Fosfat eksikliği (hipofosfatemi)
- 3) Mineralizasyon bozuklukları

Tablo 1: Osteomalazi nedenleri

Vitamin D metabolizması bozuklukları	Mineralizasyon bozuklukları
1. Yetersiz alım ve emilim - Beslenmeyle ilgili - Güneş ışığına yetersiz maruziyet - Malabsorbsiyon - Gastrektomi - İnce barsak hastalığı - Pankreas yetmezliği	1. Anormal matriks - Kronik böbrek yetmezliği - Osteogenezis imperfekta - Fibrogenezis imperfekta - Aksiyel osteomalazi
2. Defektli 25-hidroksilasyon - Biliyer siroz - Alkolik siroz - Antikonvülanlar	2. Enzim eksikliği Hipofosfataza
3. Vitamin D bağlayıcı protein kaybı Nefrotik sendrom	3. Mineralizasyon inhibitörlerinin varlığı - Fluor - Aluminium - Bisfosfonatlar
4. Defektli 1 alfa hidroksilasyon - Hipoparatiroidizm - Böbrek yetmezliği - Tip I vitamin D bağımlı raşitizm	Fosfat eksikliği
5. Kalsitriol'e bozuk hedef organ cevabı Tip II vitamin D bağımlı raşitizm (Hereditör vitamin D dirençli raşitizm, HVDRR)	1. Azalmış alım Antiasitler
	2. Bozulmuş renal geri emilim
	Primer defektler - X-bağılı hipofosfatemik raşitizm (vitamin D dirençli raşitizm, VDRR) - Hiperkalsiürlü hereditör hipofosfatemik raşitizm - Sporadik edinilmiş hipofosfatemik raşitizm - Fankoni sendromu-Wilson hastalığı, sistinozis, multipl myelom
	Sekonder defektler - Primer hiperparatiroidizm - Sekonder hiperparatiroidizm (renal tubuler asidoz Tip I, ve vitamin D metabolizması bozuklukları) - Onkojenik osteomalazi

Klinik Bulgular

Osteomalazi sinisi başlar ve genelde asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda yaygın kemik ağrısı, kemik hassasiyeti, proksimal kas güçsüzlüğü ve bazen kas kaybı ile kendini gösterir. Ağrı künttür. Palpasyonla ve hareketle artar. Sıklıkla bel, kalça, alt ekstremitelerde ve kırık alanlarında lokalizedir. Kaburgalar, vertebralar ve uzun kemiklerde travmasız veya hafif travma ile kırık oluşabilir. Kas güçsüzlüğü alt ekstremitelerin proksimal kaslarını tutar ve kas atrofisi ve hipotoni ile ilişkilidir. Paytak yürümeye, sandalyeden kalkmada veya merdiven çıkmada zorluğa yol açabilir. Kas güçsüzlüğü, 25 hidroksi vitamin D [25(OH) vitamin D] düzeyi <20 ng/ml altında geliştiği bildirilmiştir. Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü yürümeyi tamamen engelleyecek kadar ilerleyebilir. Erişkinde iskelet deformiteleri sık değildir. Ağır ve uzun süreli osteomalazide kifoz, skolyoz, bacaklarda eğilme ve asetabulum protrüzyonu gibi deformiteler görülebilir. Parestezi, tetani, konvülsyonlar, mental bozukluklar gibi hipokalsemi bulguları nadiren görülür (1,2,4-7).

Labaratuvar Bulguları

Alta yatan nedene ve osteomalazinin derecesine göre laboratuvar bulgular değişebilir (Tablo 2). Osteomalazi şüphesi olan her hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirilmesi serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), kan üre azotu (BUN), kreatinin, elektrolitler, 25(OH) vitamin D ve paratiroid hormonu (PTH) düzeyi ölçümü ile başlamalıdır. Klasik olarak hipokalsemi, hipofosfatemi ve artmış ALP düzeyi osteomalazinin klasik triadıdır. ALP yüksekliği en erken ortaya çıkan ve en sık görülen laboratuvar bulgusudur (1). Düşük 25(OH) vitamin D düzeyi (<10 ng/mL) ve artmış PTH varlığında, azalmış kalsiyum x fosfor (Ca x P) oranı ve artmış ALP düzeyi yüksek bir olasılıkla osteomalaziye destekler. Yine, bir osteomalazi nedeni olarak vitamin D eksikliği durumunu doğrulamak açısından 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi ölçülmelidir.

Bir retrospektif değerlendirmede (8), kemik biyopsisi ile osteomalazi tanısı alan 17 hastanın laboratuvar bulguları aşağıda sıralanmıştır:

- ALP yüksekliği - %94
- Hipokalsemi veya hipofosfatemi - %47
- Hipokalsemi ve hipofosfatemi - %12
- Azalmış idrar kalsiyum miktarı - %18
- Azalmış 25(OH) vitamin D (kalsidiol) - %29
- Artmış PTH - %41 oranında ve
- 1,25(OH)₂ D₃ (kalsitriol) düzeyi 8 hastada ölçülmüş ve üçünde kalsidiol düzeyi normal olmasına rağmen düşük bulunmuştur.

On yedi hastanın sadece %18'inde osteomalazinin spesifik radyolojik bulguları (psödofraktürler) görülmüştür. Aşağıdaki bulgulardan en az ikisi hastaların hepsinde saptanmıştır:

- Düşük serum kalsiyum düzeyi
- Düşük serum fosfor düzeyi
- Yüksek ALP düzeyi
- Osteomalaziye destekleyen radyolojik bulgular.

Yine, biyopsi ile nutrisyonel osteomalazi tanısı konmuş hastaların retrospektif değerlendirilmesinde (9,10), ALP yüksekliği %95-100, düşük serum kalsiyum ve fosfor düzeyi %27-38, düşük idrar kalsiyum düzeyi %87, 25(OH) vitamin D düzeyinin 15 ng/ml'nin altında ve artmış PTH düzeyi %100 oranında görüldüğü bildirilmiştir.

Radyolojik Bulgular

Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) osteomalazi tanısında yeri olmamakla birlikte, tedaviye başlamadan önce ölçülmesi önerilir. KMY'da azalma (jeneralize osteopeni veya osteoporoz), trabeküllerin kaybı ve

kortekste incelme en yaygın, fakat nonspesifik radyolojik bulgulardır. KMY ölçümü ile osteomalazi ve osteoporoz ayırımı yapılamamaktadır.

Sekonder hiperparatiroidizmin radyolojik bulguları (falankslarda subperiostal rezorbsiyon, kemik kistleri, klavikula ve humerus gibi uzun kemiklerin distal ucunda rezorbsiyon) görülebilir.

Osteomalazi için daha spesifik bulgular vertebra cisimciklerindeki değişiklikler ve Looser zonlarıdır. İntervertebral diskin kompresyonuna bağlı bikonkav cod-fish olarak adlandırılan görüntü gelişir. Looser zonları veya Milkman kırıkları olarak da bilinen psödofraktürler osteomalazinin patognomik radyolojik bulgusudur. Radyografide, 2 ile 5 mm genişliğinde sklerotik kenarlı, radyolusen çizgiler veya bantlar olarak görülür. Kırıklar kemiğin kortikal marjinine diktir. Neden olarak stres faktörleri ve arterlerin pulsasyonuna bağlı mekanik basının etkili olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla femur boynu, femur shaftının medialinde, küçük trokanterin hemen altında, pubik ramuslar, pelvis, klavikula, skapula, radius, ulna ve fibulada görülür. Osteomalazili hastalarda çok sayıda, bilateral ve simetrik psödofraktürlerin varlığı Milkman sendromu olarak adlandırılır. Kemik sintigrafisi fraktür ve psödofraktürlerin saptanması için yardımcı olabilir (2,4-6).

Histolojik İnceleme

Osteomalazinin kesin tanısı kemik biyopsisi ile konur ve karakteristik biyokimyasal ve radyolojik bulguları olmayan ve tedaviye cevap vermeyen atipik seyirli hastalarda yapılması önerilir (3,4,6). Rutin yapılması önerilmemektedir. Transkortikal kemik biyopsisi iliak kanattan veya kaburgadan yapılır. Bu işlem için özel ekipman gerekir. Aşağıdaki her iki histolojik bulgu osteomalazi tanısı için gereklidir:

- 1) Artmış mineralize olmamış matriks (osteoid)
Genişlemiş osteoid tabaka >15 mikron
Artmış osteoid volüm >%10
- 2) Uzamış mineralizasyon zamanı (yeni depolanan matriksin mineralize olması için gerekli zaman)

Mineralizasyon zamanı çift tetrasiklin işaretleme yöntemi kullanılarak hesaplanır. Dimethyl-chlortetracyclin 1g/gün iki bölünmüş dozda iki gün verilir. On-14 gün sonra ikinci tetrasiklin dozu verilir. İkinci kürün son tetrasiklin dozundan 5-7 gün sonra kemik biyopsisi yapılır. Biyopsi materyali dekalsifiye edilmeden işleme alınır ve kalitatif ve kantitatif histomorfometrik değerlendirme yapılır. Tetrasiklin mineralizasyon yüzüne bant şeklinde birikir ve floresan özelliği nedeniyle floresan mikroskop ile görüntülenir. İki ilaç küründen sonra oluşan iki bant arası mesafe ölçülür ve iskeletin büyüme oranı hesaplanır. Normal erişkinde bu 1 mikrometre/gündür (4,6).

Biyopsi bulgularına göre osteomalazi 3 evreye ayrılır (6):

1. Preosteomalazi evresi: Bu evrede sekonder hiperparatiroidizme ait değişiklikler hakimdir.
 2. Hafif osteomalazi evresi: Parsiyel osteoid mineralizasyonu ile karakterizedir.
 3. İlerlemiş osteomalazi evresi: Osteoidin tamamı mineralize olmamıştır.
- Osteomalazi tanısı için osteomalazi indeksi geliştirilmiştir (6,11).

Osteomalazi indeksi:

- 1) Yaygın kemik ağrısı varlığı
- 2) Psödofraktür
- 3) Kas güçsüzlüğü
- 4) Düşük serum kalsiyum düzeyi
- 5) Düşük serum fosfor düzeyi
- 6) Artmış ALP düzeyi gibi klinik ve laboratuvar bulguları içermektedir.

Bu indekse ek olarak, düşük idrar kalsiyum ve artmış serum PTH düzeyi (sekonder hiperparatiroidizm) osteomalazi tanısını desteklemektedir.

Tanı

Osteomalazi malabsorbsyon, gastrik bypas cerrahisi, çöliak hastalığı, kronik karaciğer hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili kemik ağrısı olan hastalarda şüphelenilmelidir. Osteomalazi tanısı hastanın klinik (kemik ağrısı, kemik hassasiyeti, kırıklar, kas güçsüzlüğü), laboratuvar ve radyolojik bulgularına dayanır. Bu nedenle ayrıntılı öykü ve dikkatli fizik muayene önemlidir. Klinik değerlendirmede gastrointestinal hastalık öyküsü, güneşe maruz kalma, beslenme alışkanlıkları, semptomların başlama şekli (sinsi veya akut) ve süresi osteomalazinin nedeni hakkında bilgi verebilir. Laboratuvar bulgular osteomalazinin nedenine ve derecesine göre değişebilir (Tablo 2). Radyografi bulguları osteomalaziye multipl miyelom ve Paget hastalığı'ndan ayırt etmek için yardımcı olabilir.

Tablo 2: Osteomalazi nedenleri ve osteoporozun laboratuvar bulguları

Hastalık	Serum fosfat	Serum kalsiyum	Serum ALP
Vitamin D eksikliği ile sekonder hiperparatiroidizm	Düşük	Düşük – normalin alt sınırı	Artmış
Üriner fosfat kaybı durumları	Düşük	Normal	Normal
Metabolik asidoz	Normal	Normal	Normal
Proksimal renal tubuler asidoz	Düşük	Normal	Normal
Hipofosfatazi	Normal	Normal	Düşük
Osteogenezis imperfekta ve aksiyel osteomalazi	Normal	Normal	Normal
Osteoporoz	Normal	Normal	Normal (kırık sonrası yüksek)

Osteomalazi tanısı konulduktan sonra altta yatan neden araştırılmalı (Tablo 1) ve etiyolojik tanı konulmalıdır (2).

Etiyolojik Tanı

Vitamin D Metabolizması Bozuklukları

Vitamin D Eksikliği

Güneş ışığına yetersiz maruz kalma, gıdalar ile yetersiz D vitamini alımı ve D vitamini malabsorbsiyonuna bağlı gelişen vitamin D eksikliği osteomalazinin en yaygın nedenidir. Vitamin D metabolizmasının her hangi bir basamağındaki bozukluk da D vitamini eksikliğine neden olabilir. D vitamini eksikliği kalsiyum ve daha az oranda fosfatın, gastrointestinal sistemde emilimini azaltır ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Buna bağlı olarak kemik yıkımı, renal fosfat atılımı ve renal tübüler kalsiyum geri emilimi artar. Bu hastalarda düşük serum fosfor, düşük-normalin alt sınırında serum kalsiyum, düşük 25(OH) vitamin D düzeyi, artmış serum ALP ve PTH düzeyi görülür. Yine idrar kalsiyum düzeyi azalmış, fosfor düzeyi artmış olabilir. Artmış PTH ve hipofosfateminin 1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle etmesine bağlı olarak 1,25(OH)₂ D₃ (kalsitriol) düzeyi normal veya yüksek olabilir.

Vitamin D bağımlı raşitizm tip I de, 1-alfa hidroksilaz enzim defektine bağlı olarak düşük serum kalsitriol ve normal/artmış kalsidiol düzeyi görülür. Yine Vitamin D dirençli raşitizm tip II de (herediter vitamin D dirençli raşitizm, HVDRR) böbrekte vitamin D reseptörünün genetik defektine bağlı olarak kalsitriol ve kalsidiol düzeyi artmıştır (2,6).

Renal osteodistrofide, hiperfosfatemi 1-alfa hidroksilaz enzimini baskılar, kalsitriol düzeyi azalır ve sekonder hiperparatiroidi gelişir. Metabolik asidoz da kalsitriol yapımını azaltır.

Karaciğer hastalıklarında D vitamini bağlayıcı proteinlerinin sentezi azalmıştır. Nefrotik sendromda ise bu proteinlerinin renal kaybı artmıştır. D vitamini metabolitlerinin serbest fraksiyonlarının normal olması nedeniyle bu hastalarda D vitamini eksikliği görülmemektedir.

Fenobarbital, fenitoin, valproik asit gibi ilaçlar, karaciğerde ilaçları metabolize eden enzimleri indükleyerek D vitaminin metabolizmasını değiştirir. Bu ve benzer etkiye sahip ilaçları kullanan hastalarda kalsidiol düzeyi düşüktür. Kalsitriol düzeyi daha az etkilenir.

Kolestiramin ve kolestipol gibi safra asidi bağlayıcı reçinelerin kullanımı da D vitamini emilimini bozar ve osteomalaziye neden olabilir (6).

Vitamin D eksikliğine bağlı gelişen osteopatinin 3 evresi bildirilmiştir (1) (Tablo 3):

Tablo 3: Osteomalazinin Evreleri

Evre I (preosteomalazi)	Evre II	Evre III
• Azalmış Ca emilimi • Artmış PTH • Artmış kemik döngü hızı • Düşük kemik kütlesi (Kortikal kemik kaybı /osteoporoz) • Mineralizasyon bozukluğu yok	• Azalmış Ca emilimi • Artmış PTH • Normal kemik döngü hızı • Düşük kemik kütlesi (Osteoporoz, histolojik osteomalazi) • Mineralizasyon bozukluğu var (mineralize olmamış osteoid birikimi, parsiyel osteoid mineralizasyonu)	• Azalmış Ca emilimi • Artmış PTH • Kemik döngü hızı azalmış • Osteomalazi - klinik ve laboratuvar Osteoporoz • Mineralizasyon bozukluğu var (osteoidin tamamı mineralize olamamaktadır)

Fosfat eksikliğine bağlı gelişen osteomalazi (hipofosfatemik osteomalazi)

Fosfat eksikliğine bağlı gelişen osteomalazinin önemli nedenleri alım yetersizliği ve primer renal fosfat kaybıdır.

Alım Yetersizliği

Et ve süt ürünleri temel fosfat kaynaklarıdır. Besinlerle alınan fosfatların %70-90'ı jejunumdan emilir. Bu süreç çok sıkı kontrol edilmemektedir. Kalsitriol, emilimi bir miktar artırır. Alım yetersizliğine bağlı hipofosfatemik osteomalazi vejetaryenlerde görülür. İnce barsak hastalıkları ve cerrahisi de fosfat emilimini azaltır.

Renal Fosfat Kaybı

Primer renal fosfat kaybı, PTH fazlalığı olmamasına karşın artmış, renal fosfat atılımı olarak tanımlanır. Fosfat kaybı proksimal tübüler defektlere bağlıdır. Süzülen fosfatın %85-90'ı proksimal tübülde geri emilir. PTH geri emilimi azaltırken, D vitamini artırır. Osteoblast ve osteositlerden salgılanan fibroblast growth factor (FGF) 23 bir fosfatürik hormondur. Na-P ko-transportür ekspresyonunu azaltarak böbrekte fosfor geri emilimini engeller. Yine 1-alfa hidroksilaz enzim sentezini baskılıyarak 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyini düşürür ve intestinal Ca ve P emilimi azalır. FGF23'ün fazla veya az üretimi D vitamini ve fosfat metabolizmasında bozukluklara neden olmaktadır.

X-bağılı hipofosfatemik raşitizm: Sorumlu gen PHEX (Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome) Xp22.1 kromozomda lokalizedir. PHEX ekspresyonu kemik ve dişlerde belirgindir. Mutasyonu X-bağılı hipofosfatemik raşitizme neden olur. Bu durumda FGF23 düzeyi yüksektir, fosfat ve 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi düşüktür.

Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm: FGF23 mutasyonuna bağlıdır. Mutant FGF23 proteolize dirençlidir. Bu durumda FGF23 düzeyi artmıştır. Fosfat ve 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi düşüktür.

Tümörün indüklediği osteomalazi veya onkojenik hipofosfatemik osteomalazi veya onkojenik osteomalazi genellikle mezenşimal kökenli, küçük tümörlerden bir veya daha fazla fosfatonin salgılanması sonucu gelişir. En fazla üretilen fosfatonin FGF23 olduğu bildirilmektedir. Renal fosfat kaybı, hipofosfatemik, normal serum Ca ve 25(OH) vitamin D düzeyi ve düşük 1,25 (OH)₂ D₃ düzeyi görülür.

Hipofosfatemik osteomalazili hastalarda serum kalsiyum, ALP ve PTH düzeyi normaldir. Fraksiyonel ve 24 saatlik idrarda fosfat düzeyi ölçülmelidir. Günlük idrar fosfat atılımı <100 mg/gün, fraksiyonel fosfat atılımı <%5 (normal değeri %5-20) olması renal fosfat kaybı olmadığını gösterir (3). Fosfatüri, Fankoni sendromunun bir komponenti olabilir. Bu durumda aminoasidüri, glükozüri, bikarbonatüri, hiperkalsiüri de görülebilir.

Tip 2 (proksimal) renal tübüler asidozda proksimal fosfat kaybı vardır. Metabolik asidoza bağlı idrar kalsiyum kaybı artmıştır ve sekonder hiperparatiroidizm gelişir.

Mineralizasyon Bozuklukları

Hipofosfatazia, düşük serum ve doku (kemik, karaciğer ve böbrek) ALP düzeyi ile karakterize nadir, otozomal resesif ya da dominant şekilde aktarılan bir hastalıktır. Serum kalsiyum, fosfor, PTH, kalsidiol ve kalsitriol düzeyleri normaldir. Kan ve idrar fosfoetanolamin ve pirofosfat düzeyi yüksektir ve tanısaldır.

Fibrojenesis imperfekta ve aksiyel osteomalazide ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldir.

Alüminyum, sodyum fluorür yüksek dozları, birinci jenerasyon bisfosfonat olan etidronat (>5-10 mg/kg/gün) mineralizasyonu baskılayarak osteomalaziye neden olabilir.

Ayırıcı Tanı

Osteomalazinin ayırıcı tanısında kemik ağrısı, kırıkları ve düşük KMY'na neden olan osteoporoz, malignite (multipl miyelom), Paget hastalığı ve hiperparatiroidizm gibi diğer hastalık durumları düşünülmelidir. Ayırıcı tanının yapılmasında ayrıntılı öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik inceleme bulguları yardımcı olmaktadır.

Tedavi

Osteomalazinin tedavisi altta yatan nedene (Tablo 1) yönelik olmalıdır (1,3,5).

Tedavinin amacı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların iyileşmesini sağlamaktır. D vitamini eksikliği, hipofosfatemik, hipokalsemi ve imkanı varsa malabsorbsiyon düzeltilmelidir.

Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: <20 ng/ml vitamin D eksikliği, 20-30 ng/ml vitamin D yetmezliği, >30 ng/ml yeterli vitamin D düzeyi olarak kabul edilir (12). Sağlıklı kemik için 25(OH) vitamin D düzeyi >30 ng/ml olmalıdır. 25(OH) D düzeyi <10 ng/ml düzeyine indiğinde kemik mineralizasyonunun bozulduğu ve osteomalazi geliştiği bildirilmektedir(13,14).

D vitamini eksikliğinde 50 000 IU ergokalsiferol (D2 vitamini) veya kolekalsiferol (D3 vitamini) 8 hafta boyunca haftada 1 kez verildikten sonra, günde 1500-2000 IU idame dozu ile devam edilmesi ve 1000 mg/gün kalsiyum ile birlikte verilmesi önerilir (15). Her 100 IU (2.5 mcg) verilen D vitamini, serum 25(OH) D vitamin düzeyini 1 ng/mL artırır.

Serum 25(OH) D vitamin düzeyinin 30 ng/ml'nin altında kalanlarda gastrointestinal emilim sorunları veya tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir. Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikoid, antiepileptik ilaç gibi) kullananlarda, malabsorbsiyon durumlarında doz 2-3 kat (8 hafta 100 000 IU/hafta yükleme dozu sonrası, 3000-6000 IU/gün idame dozu) artırılmalıdır. Tedavi başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmeli ve eğer hedef düzeye ulaşamadı ise ek doz verilmelidir (15).

Ülkemizde mevcut olan D vitamini preparatları Tablo 4'te verilmiştir.

İntestinal malabsorbsiyonu olanlarda altta yatan hastalığın tedavisine ek olarak, 1500 mg kalsiyum/gün ve 300.000 IU vitamin D i.m. olarak yapılmalı ve üç ayda bir doz tekrarlanmalıdır.

Tablo 4: D vitamini preparatları

Jenerik adı	Kısaltma	Preparat adı	Farmakolojik doz	Etki süresi
Kolekalsiferol	D ₃	Devit-3 damla 50 000 IU/15 ml Devit-3 ampul 300 000 IU	25 000–100 000 IU/gün veya 0.625-2.5 mg/g 1 Ünite=1 µg	1-3 ay
Kalsitriol	1,25(OH) ₂ D ₃	Rocaltrol kapsül 0.25 µg-0.5 µg Osteo D kapsül 0.25 µg-0.5 µg Calcijex ampul 1 µg - 2 µg	1-3 µg	2-5 gün
Alfakalsidiol	1α, 25(OH) ₂ D ₃	Alpha D3 kapsül 0.25 µg -1 µg One Alpha kapsül 0.25 µg – 1 µg		

Karaciğer hastalığı olanlarda, kalsidiol 0.05-0.125 mg/g veya kalsitriol 1 mg/g verilir.

Renal osteodistrofi ve hiperfosfatemili (P>6 mg/dl) hastalarda fosfat alımı <800mg/gün olarak kısıtlanmalıdır. Kalsiyum karbonat gibi fosfat bağlayıcıları kullanılmalı (4-6 g/gün) ve kalsitriol (0.25-1.5 mgr/gün) verilmelidir. Hiperkalsemi ve kalsiflaksi yönünden dikkat edilmelidir.

Renal tubuler asidoza bağlı osteomalazide başlangıçta 5000-10.000 Ü/gün, iyileşme sağlandıktan sonra 400-800 IU/gün vitamin D verilmelidir. Asidozu düzeltmek için sodyum bikarbonat ve tiazid kullanılır.

Vitamin D dirençli hipofosfatemik raşitizme bağlı osteomalazide, fosfat 1-4 g/gün iki bölünmüş dozda ve tolere edilebilen dozlarda kalsitriol 1-3 mgr/gün verilir. Ektopik kalsifikasyon yönünden dikkat edilmelidir.

Onkojenik osteomalazide en iyi tedavi yöntemi tümörün çıkarılmasıdır. Mümkün olmadığı durumlarda fosfat ve kalsitriol temel tedavidir. Uygulanacak doz hastaya göre değişir.

İlaçlarla indüklenen osteomalazi durumunda, 25(OH) vitamin D düzeyindeki azalma D vitamini takviyesi ile ortadan kaldırılır.

Hipofosfatasya da yerleşmiş bir tedavi bulunmamaktadır.

Tedavi Takibi

Osteomalazi tedavisi, hiperkalsemi, hiperfosfatem, hiperkalsiüri, nefrolitiazis, ektopik kalsifikasyonlara ve nefrokalsinoza neden olmadan yapılmalıdır. Bu nedenle tedavi sırasında yakın klinik ve laboratuvar takip gereklidir. Başlangıçta (ilk üç ay) 2-4 haftada bir, sonra 3-6 ayda bir serum kalsiyum ve fosfor düzeyi izlenmelidir. ALP ve PTH düzeyi 3-6 ayda bir takip edilmelidir. İdrar kalsiyum atılımı tedavi başlangıcında 1-3 ayda, takipler sırasında 6-12 ayda bakılmalıdır. KMY, tedavi ile osteoidin mineralizasyonu sonucu değiştiği için tedavinin 3-6 ayında ölçülmesi önerilir. Serum kalsiyumun monitorize edilmesi erken hiperkalseminin saptanması için önemlidir. Yine, D vitamini dozunun ayarlanması için 3 ile 6 ayda bir 25(OH) vitamin D düzeyi kontrol edilmelidir. Tedavi alırken idrar kalsiyum düzeyi 100-250 mg/gün tutulmalıdır. İdrar kalsiyum >250 mg/gün üzerine çıkarsa D vitamini ve kalsiyum dozu düşürülmelidir (15). İdrar kalsiyum düzeyinde ve KMY'da artış osteomalazinin iyileştiğini gösterir.

Tedavi ile kas güçsüzlüğü ve kemik ağrıları, kemik kütlesinden ve kemik gücünden daha önce düzeldiği için uzun kemiklerde ve kalçada kırık gelişebilir. Osteomalazi iyileştikten sonra osteoporoz yönünden gerekirse antirezorbtif veya anabolik tedavi verilmelidir.

Vitamin D toksitesi (kalsidiol düzeyi >80-100 ng/mL) hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis ve nefrokalsinoza bağlı böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. Klinik olarak susuzluk hissi, poliüri, baş ağrısı gibi hiperkalsemi belirtileri gelişir. Genelde D vitamini dozu 10 000 IU/gün altında görülmemektedir. Laboratuvar olarak artmış serum kalsiyum, normal veya artmış serum fosfor, artmış kreatinin ve BUN düzeyi yanı sıra çok yüksek 25(OH) vitamin D, normal 1,25(OH) D₃ ve azalmış PTH düzeyi görülür.

Kaynaklar

1. Bhan A, Rao AD, Rao DS. Osteomalacia as a result of vitamin D deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):321-331.
2. Menkes CJ. Epidemiology and etiology of osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2012>
3. Menkes CJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2012>
4. Liberman UA. Disorders in vitamin D action. *Endotext.org*
5. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic Bone Disease. Rickets and osteomalacia. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.1290-1293.
6. Reginato AJ, Coquia JA. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(6):1063-1080.
7. Gifre L, Peris P, Monegal A, Martinez de Osaba MJ, Alvarez L, Guañabens N. Osteomalacia revisited : A report on 28 cases. *Clin Rheumatol* 2011;30(5): 639-645.
8. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med* 1993;95(5):519-523.
9. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000;108(4):296-300.
10. Bhambri R, Naik V, Malhotra N, Taneja S, Rastogi S, Ravishanker U, Mithal A. Changes in bone mineral density following treatment of osteomalacia. *J Clin Densitom* 2006;9(1):120-127.
11. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28(5):287-304.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-281.
13. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):287-301.
14. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(6):375-384.
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği. Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Osteomalazi. 2012; Sayfa: 23-26.

KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI (OSTEİTİS DEFORMANS)

Dr. Refik Tanakol

Tanım

Paget hastalığı bazı kemiklerde lokal olarak artmış kemik döngüsü ve organize olamamış kemik dokusu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Sık olarak bir veya daha fazla iskelet bölgesinde klinik bulgu vermeksizin saptanabilmektedir. Ancak bazen çok yaygın ve şiddetli olabilir, deformitelere yol açabilir. Bu bölgelerdeki kemiklerde, normal mimari yapı bozulmakta, hastalığa bağlı çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir.

Epidemiyoloji

50 yaşından önce görülmesi çok enderdir, 50 yaş üzerindeki popülasyonda %3-4.5 oranında rastlanır. İnsidensi 100000 de 7-12.7 olarak bildirilmektedir. İngiltere’de 80 yaşındaki erkeklerde %8, kadınlarda %5 oranında görülmektedir. Paget hastalığı İngiltere, Batılı ülkeler, Güney Avrupa ve Avrupa’dan göç alan Yeni Zelanda, Güney Afrika’da daha sık görülmektedir. İskandinav ülkelerinde daha nadirdir. Erkek:kadın oranı 3:2’dir. Afrika ve Asya ülkelerinde nadir görülen bir hastalıktır.

Etyoloji

Paget hastalığının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenler üzerinde durulmaktadır. Hastalık ilk olarak, kemiğin lokalize bir bölgesinde osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artması ile dikkati çeker.

Büyük bir osteoklast dalgası kemikte, ilerleyici bir osteolizise yol açar. Bunu takiben düzensiz ve aşırı bir osteoblastik aktivite artışı olur. Düzensiz ve aşırı bir kemik yapımı olur. Yeni yapılan kemik embriyodakine benzer düzensiz örgü (woven) yapısındadır. Bu kemikte aşırı vaskülarite artışı vardır ve daha sonra abartılı bağ dokusu reaksiyonu görülür. Pagetik kemikteki vaskülarite ve derideki vazodilatasyon deri üzerinde ısı artışına neden olur. Yeni oluşan kemik ağır ve serttir. Havers sistemleri bulunmaz. Hastalığın bazı formlarında sadece osteoliz görülür, fakat buna eşlik eden osteoblastik aktivite yoktur. Bu sebeple litik lezyonlar tanıda karışıklığa sebep olur. Kemik rezorpsiyonu 10-20 kat artabilmektedir. Sonunda osteoblastik aktivite azalarak, hastalık inaktif faza girer. Ancak poliyostotik hastalık formlarında değişik iskelet bölgelerinde farklı hastalık evrelerine rastlanabilir.

Genetik Faktörler

Osteoklastik aktiviteyi tetikleyen sebep tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörlerin çok önemli rolü olduğu sanılmaktadır. Bağlantı analizi çalışmalarında ilk bulunan Paget ile ilgili bölge, PDB1 lokusudur. Ailesinde Paget hastalığı bulunanlarda riskin 7-10 kat arttığı gözlemlenmiştir. Hastaların %15'inde aile hikâyesi vardır. Birçok ailede geçiş otozomal dominandır. Paget hastalığına yakalanan hastaların önemli bir kısmında sequestosome-1 (SQSTM1) geninde mutasyon bulunmuştur. Ailevi olguların %10-50'sinde, sporadik olguların %5-30'unda bu bölgede mutasyon saptanmaktadır. Bu gendeki mutasyonun penetransı tam değildir. Bu da göstermektedir ki çevresel faktörlerin ve modifiye edici genlerin hastalığın ortaya çıkışı ile yakın ilgisi vardır. SQSTM1 geni p62 adı verilen bir proteini sentezlettirir. Bu mutasyonların 20'den fazlası p62 proteininin C terminalinde saptanmaktadır. Bu bölgenin özelliği ubiquitin bağlayabilmesidir (UBA). Bu proteinin ubiquitin ile bağlanmasını takiben osteoklastlardaki RANK-NFκB sinyali uyarılır. Bunu takiben osteoklastogenesis başlamaktadır. SQSTM1 gen mutasyonları, p62 proteininin ubiquitin ile bağlanmasını bozar. Bu durumda aberan RANK-NFκB sinyali ortaya çıkar. Sonuç olarak osteoklastogenesis hızlanır. Bunun dışında SQSTM1 geninin ubiquitin bağlamayan bölgelerindeki mutasyonların da Paget hastalığına yol açtığı gösterilmiştir. D335E mutasyonu UBA bölgesinden 50 amino asit daha uzakta olup LC3 bağlayan bölgeyi ilgilendirmektedir. Bunun gibi A381V ve P364S mutasyonları da bilinmektedir. Kromozom 1, 10, 18 üzerinde de Paget hastalığı ile ilgili lokuslar yer almaktadır. Bunun yanı sıra CYLD deubiquitinasyon enzimi de p62 ile etkileşime geçmektedir. Bu yüzden patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir. TNFRSF11A polimorfizmi de Paget hastalığı riskini artırmaktadır. Paget hastalığı saptanan bireylerin lenfosit ve monositlerinde interferon yolağının aktive olduğu gösterilmiştir. Paget'li hastaların serum M-CSF (makrofaj koloni stimulan faktör) düzeyleri yüksek bulunmaktadır.

Son çalışmalar p62 proteininin otofajide önemli rol oynadığını göstermektedir. Makro-otofaji (otofaji) sitozolde biriken atıkların özelleşmiş bir aygıtta lizozomal hidrolazlar aracılığı ile eliminasyonudur. Paget'de ubiquitin ile ilişkili fagozomlar bozularak, ubiquitin konjugatları birikir.

Ubiquitinasyon, protein degradasyonu için önemli bir sinyaldir. Ubiquitin bağlayan reseptörler, örneğin p62 proteini ve LC3, otofagozomlara yapışarak proteinlerin degradasyonunu sağlar. Bu suretle aslında p62 proteininin kendisi de fagozoma bağlanarak uzaklaştırılır.

Paget Hastalığında, NFkB'nin sitoplazmadan nükleusa göçü ve regülasyonu bozulur. Bu durumda otofaji bozulması, atık madde birikimi sonucu osteoklastogenesis artar. Aslında otofajinin bozulması tümör oluşumunu da tetikleyen bir faktördür. Paget hastalığında osteosarkom gelişimi ile ilgili araştırılmaktadır. p62 proteini, caspase 8 üzerinden apoptozisi de başlattığı için, SQSTM1 gen mutasyonlarında osteoklastların sağ kalımı uzamaktadır.

SQSTM1 Mutasyonları (Fenotip-Genotip İlişkisi)

- Daha erken yaşta ortaya çıkma
- Daha ciddi fenotip
- Yüksek penetrans (%80)
- Paget'li ailelerin etkilenen tüm bireylerinde SQSTM1/p62 mutasyonu bulunmayabilir.
- SQSTM1 mutasyonu taşımak muhakkak hastalık çıkacağı anlamına gelmez. Modifie edici genler de bulunduğu için hastalığın şiddeti ve ortaya çıkış yaşının ne olacağını söylemek mümkün olmaz.
- Germline SQSTM1/ p62 mutasyonu olsun veya olmasın Paget'li bireylerin 1.derece akrabalarının %12-40'ında hastalık çıkmaktadır. Bu yüzden özellikle erken yaşta ve ileri deformiteler oluşan bireylerin 1.derece akrabalarında zaman zaman alkali fosfataz taraması gerekir.
- Hastalıkta otozomal dominan geçiş olduğuna göre SQSTM1/p62 mutasyonlu bireyin çocuklarının %50'sinde hastalık gelişecektir.
- Riskli grupta 18-55 yaş arası iki yılda bir alkali fosfataz (ALP), daha sonra yıllık ALP taraması, 40 yaşından sonra kemik sintigrafisi yapılması gerekir.

Hastalığın etyopatogenezinde viral hastalıkların da bulunduğu ileri sürülmüştür. Genetik yatkınlık zemininde paromiksovirusların, hastalığı başlattığı öne sürülmüştür. Familial olgular olduğu gibi sporadik formlar da bildirilmiştir. Paget Hastalığı'nda, osteoklastlarda paramiksovirusların inklüzyon cisimciklerine benzer yapılar görülmüştür. Moleküler klonlama yöntemiyle lezyonlardan kızamık virus DNA'sı elde edilmiş ve gene lezyonlarda köpeklerden geçen bazı virusların inklüzyon cisimcikleri saptanmıştır. Bazı araştırmacılar köpek besleyenlerde Paget hastalığının daha sık görüldüğünü ileri sürmüşlerdir. Fakat henüz etyolojide virüslerin kesin rolünden bahsetmek mümkün değildir. Çünkü bazı araştırmacılar

virüs ile ilgili delil elde edememişler, diğer araştırmacıları eleştirerek PCR kontaminasyonunu sorumlu tutmuşlardır. Bununla birlikte paramiksoviruslar ve diğer virus proteinleri osteoklast fonksiyonlarını değiştirebilirler. Kızamık virusu osteoklast sayısında artışa yol açabilir. Bununla beraber genetik ve viral teoriler neden hastalığın sadece birkaç bölgede görüldüğünü açıklayamamaktadır. Paget hastalarında TAFII-17 aktivasyonu osteoklastların $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vitaminine daha abartılı cevap vermelerini sağlar. Paget hastalığında IL-6 ve reseptörünün arttığı gösterilmiştir. Paget hastalığının patogenezinde, osteosarkomda olduğu gibi, c-fos aktivasyonunun da olduğu ileri sürülmüştür. IL-6, osteoklast üretimini desteklemektedir. Kemik lezyonlarının olduğu bölgelerdeki osteoklastlar daha fazla IL-6 reseptörü bulundurmakta, parakrin-otokrin etkilerle daha fazla osteoklast üretimi desteklenmektedir. Böylece osteoklast havuzu artmaktadır. Paget lezyonlarının bulunduğu bölgelerde kemik döngüsü ileri derecede artmıştır. Tutulan kemiklerin boyutlarında ve hacimlerinde bir artış görülür. Bu kemiklerin yapıları düzensiz olduğundan, kırılmağa ve deforme olmağa eğilimlidirler.

Patoloji

- Hastalıklı bölgelerdeki kemiklerin yerini, yumuşamış ve genişlemiş, düzensiz bir kemik dokusu alır.
- Kemikte lokal olarak artmış osteoklastik aktivite görülür.
- Düzensiz kemik yapımı vardır.
- Histolojik incelemede, Paget Hastalığı'nın diğer tipik bulguları, kemikte artmış sellülarite ve vaskülaritedir.
- Daha sonra lezyonlarda fibrozis gelişmekte ve bu dönemde vaskülarite azalmaktadır. Bunu takiben sklerotik faza geçiş olmaktadır.

Klasik Patolojik Bulguları

1. Dev multinükleer osteoklastlar (yaklaşık 100 nükleuslu)
2. Osteoblast sayısı ve kemik formasyonunda artma
3. Trabeküler düzeyde artmış osteoskleroz, trabeküler elemanlarda kalınlaşma
4. Osteosit sayısında artma, fakat kanalikül ağında organizasyon azalması ve lamellar yapıardan fakir oluş

Başlıca Semptomlar ve Bulgular

- Kemik ağrıları
- Deformite
- Patolojik fraktürler
- Sekonder osteoartrit

Tablo: Tutulum bölgeleri.

Pelvis	%67	Humerus	%11	Eller	%2
Vertebra	%34	Kaburgalar	%7	Mandibula	%1
Femur	%32	Kalkaneus	%4	Sternum	%1
Tibia	%25	Ulna	%2		
Kafatası	%23	Skapula	%2		

Genel semptomlar olarak baş dönmesi, halsizlik, çabuk yorulma, tutukluk, eklem hareketlerinde kısıtlanma görülebilir. Olguların %50'si asemptomatiktir. Paget hastalığı her kemiği tutabilirse de, en çok sakrum ve pelvis (%60), vertebra (%50), femur ve kafatası (%40), tibia, humerus ve klavikulada (%20) görülür. Eller, ayaklar ve yüz kemikleri çok nadiren tutulur. Paget lezyonlarının bulunduğu kemik bölgesindeki lokal ağrılar, mikrofraktürlerden kaynaklanabilir. Tutulan kemiklerin üzerinde lokal sıcaklık artışı olur. Yaygın kranyum tutulumu olan hastaların 2/3'ünde işitme kaybı olmaktadır. Bir çalışmada Paget Hastalığının 5 yıllık mortalitesi %32,7 olarak bildirilmiş, buna karşılık kontrol grubunun mortalitesi %28 bulunmuştur. Olguların %30'unda tutulan kemiklerde derin ve zonklayıcı bir ağrı olur. Ağrı devamlıdır ve gün içinde devam etmektedir, dinlenmekle geçmez. Ağrının en sık sebeplerinden biri de sekonder artrozdur. Gerçek Paget ağrısının osteoartrozdakinden ayırıcı bir özelliği, ağrının geceleri artmasıdır. Lezyonun üzerine basmakla veya lezyonun üzerine yük binmesiyle tipik Paget ağrısı ortaya çıkar. Kasların gerilimi ve hızlanmış osteoartrit sebebiyle postür bozulur; tibia ve femurdaki eğilmeler de postür bozukluğunu artırır. Periartiküler kemiğin hastalığı sebebiyle özellikle kalçada eklem deformiteleri meydana gelebilir. Femur başları, yumuşamış pelvis içine doğru kayarak (protrusio acetabuli), kalçada fleksiyon kontraktürlerine yol açabilir. Kollardaki deformiteler günlük aktiviteleri engelleyebilir. Paget Hastalığı ile birlikte osteoporoz ve kırıklar görülebilir. Vertebra büyümesi sonucu sinir köklerinde baskı semptomları ortaya çıkar. Medulla spinalis giderek sıkışabilir. Vertebra tutulumlarında vasküler çalma sendromları, ağrı, dizestezi, felçler, radikülopatiler meydana gelebilir. Kranyumdaki ostiumların daralması ile kranyal sinirler baskı altında kalır (özellikle 2 ve 8. sinirler). Fizik muayene sırasında kafatasında büyüme dikkati çekebilir. Çene kemiklerinin tutulması ile diş etleri şişer ve enfekte olabilir. Protezler zarar görür. İmmobilizasyon durumlarında hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülür. Kafa tabanı tutulumunda platibazi meydana gelerek uzun traktuslarda hasar görülebilir. Obstrüktif hidrosefali, vertebro baziler yetersizlik, beyin sapı sıkışması ortaya çıkabilir. Karpal tünel, tarsal tünel sendromlarına rastlanabildiği bildirilmiştir. Restriktif akciğer hastalığı gelişebilir. Oküler fundusta anjioid çizgiler oluşması Paget için tipiktir. Çok uzun süre devam eden yaygın Paget lezyonlarında, osteojenik sarkoma dönüşüm olabilir.

Sarkoma dönüşüm %0,2 olguda görülmektedir. Fibrosarkom, kondrosarkom ve retikülosarkom, dev hücreli malign tümörler de bildirilmiştir. Uzun süre devam eden Paget hastalığında ağrının giderek şiddetini artırması, yeni kemiklerin tutulması, yumuşak dokuyu infiltre eden kütlelerin çıkması, birden ortaya çıkan kırıklar habis dönüşümün ip uçlarıdır.

Paget Hastalığının Kardiyovasküler Komplikasyonları

Tutulan kemiklerde kanlanmanın aşırı artışı ile yüksek debili kalp yetmezliği meydana gelebilir. Media kalsifikasyonları veya aterosklerotik kalsifikasyon (aort, iliak, femoral, gluteal), aort kapağı ve interventriküler septumun kalsifikasyonu, endokard kalsifikasyonu, jeneralize ateroskleroz Paget hastalığına eşlik edebilir. Sternum tutulumunda by-pass zorlukları, mamma interna kullanma zorlukları bildirilmiştir.

Klinik Benzerliği Olan Hastalıklar

Paget hastalığı ile benzerlik gösteren hastalıklar şu şekilde sıralanabilir:

- Familial ekspansil osteoliz,
- Ekspansil iskelet hiperplazisi,
- Erken başlangıçlı Paget hastalığı,
- Juvenil Paget hastalığı (idiyopatik hiperfosfatazya),
- Herediter inklüzyon cisimli myopati,
- Frontotemporal demans ile birlikte olan Paget hastalığı

Familiyal ekspansil osteoliz, Paget hastalığına benzemekle beraber, daha genç hastalarda görülmektedir. Daha şiddetli bir klinik tabloya yol açmaktadır. NFκB geninde aktive edici bir mutasyon gösterilmiştir. Juvenil Paget hastalığı yaygın osteolitik lezyonlarla karakterizedir ve 8. kromozom üzerindeki osteoprotegerin geninin homozigot delesyonu söz konusudur.

Biyokimya

- Serumda alkali fosfataz artışı, hastalığın aktivitesini gösterir ve tedaviye cevabı monitorize etmek için kullanılır.
- Monostotik Paget formlarında total alkali fosfataz normal bulunabileceği için, kemik kökenli alkali fosfataz, daha iyi bir göstergedir.
- İmmobilizasyon hiperkalsemisi ve hiperkalsiüri görülebilir.
- Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu yansıtan hidroksiprolin, piridinolin ve deoksipiridinolin çapraz bağları, tip I kollajenin karboksi terminal (CTx) ve aminoterminal (NTx) telopeptidleri artar.
- Ürik asit artışı (Paget lezyonlarında yüksek döngüye bağlı olarak) ve gut hastalığı gelişebilir.

Radyoloji

- Düz grafilerde sklerozis, lizis, kalınlaşmış trabeküller ve kortikal kalınlaşma, kemiklerin irileşmesi ile tanı kolayca konulabilmektedir.
- Hastalığın başlangıcında kranyum tutulduğunda, osteoklastik aktivitenin artışı gösteren lokal bir radyolusent alan görülür (osteoporosis circumscripta). Genellikle oksipital ve frontal bölgelerde yer alır.
- Tübüler kemiklerde osteoliz, subkondral bölgelerde başlar.
- Alt ekstremitelerin metafizinde başlayan rezorpsiyon alanı V şeklinde aşağıya doğru iner.
- Kemikler zamanla irileşir ve eğilme meydana çıkar. Bu döneme osteoblastik faz adı verilir.
- Vertebra cisimleri büyür veya homojen yoğunluk artışı gösterirler. Birlikte osteoartroz da görülür.
- Radyolojik görünümün tipik olduğu bölgelerde 99mTc kemik sintigrafilerinde uptake artışı olur.
- Radyolojik olarak tipik Paget görünümü olan bölgeler, sintigrafik ajanı tutmuyorsa, bu durumda inaktif hastalıktan bahsedilebilir.
- Eğer Paget lezyonları üzerinde osteojenik sarkom gelişirse tipik 'güneş patlaması' görünümü ortaya çıkar. Radyolojik görünümün tipik olduğu bölgelerde 99mTc kemik sintigrafilerinde uptake artışı tanı koydurucudur.

Tedavi

Günümüzde Paget hastalığının tedavisi bisfosfonatlarla yapılmaktadır. Hastalığın tedavisi, semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesine yöneliktir. Özellikle ağırlık taşıyan uzun kemikler ve eklemler, yaygın osteoliz gösteren kemikler kırılma riski altındadır. Kafatasının yaygın tutulumu nörolojik komplikasyonlara yol açabileceğinden bir an önce tedaviye başlanmasını gerektirir. Paget lezyonlarının bulunduğu bölgelere uygulanacak operasyonlardan önce hipervaskülarizasyonu azaltmak için 2-3 aylık antirezorptif tedavi gerekebilir. Nörolojik komplikasyonlar ortaya çıktığı zaman da acil medikal tedavi indikasyonu vardır; çünkü birçok semptom gerileyebilir. Bunun yanı sıra ağrı, tedavi indikasyonlarının başında gelir.

Amaçlar

1. Ağrının kesilmesi
2. Kemik döngüsü ve histolojinin normalleşmesi
3. Litik Paget lezyonlarının iyileşmesi (çünkü bu lezyonlar sağlam kemik bölgelerine ilerler).
4. Hayat kalitesinin düzeltilmesi
5. Komplikasyonların önlenmesi (nörolojik, kırık, osteoartrit)
6. Ameliyat öncesi kanlanmanın azaltılması

Genel Önlemler

- Uygun hidrasyon ve hastanın mobilizasyonu önemlidir.
- Ağrıların Paget hastalığı ile mi yoksa osteoartritik lezyonlarla mı ilgili olduğunu anlamak kolay değildir. Bu durumda steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar ve analjezikler verilebilir.
- Fonksiyonel bozuklukları önlemek için atel uygulaması, rehabilitasyon tedavisi ve ortopedik girişimler düşünülebilir.
- Paget hastalığı genellikle yaşlılarda teşhis edilmektedir. Bu yaş grubunda D vitamini eksikliği de çok sıktır. Bu hastalara bisfosfonat başlanınca hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm gelişebileceğinden, 500-1000 mg kalsiyum suplementasyonu ve 400-800 Ü D vitamini verilmesi gerekir. Paget hastalarının %12-18'inde aşırı PTH salgılanması görülür. Bu durum, hastalığın aktif dönemlerinde lezyonlu kemiklerin aşırı kalsiyum almalarından kaynaklanmaktadır. Bilhassa intravenöz bisfosfonatların uygulanmasını takiben kemik rezorpsiyonu baskılanmakta, kemik formasyonu arttığından kalsiyum ihtiyacı belirginleşmektedir.
- **Bisfosfonatlar:** Bisfosfonatlar pirofosfat analogları olup, osteoklast aktivitesini baskırlar. Özellikle yüksek kemik döngüsü olan bölgelerde yoğunlaştıkları için Paget tedavisinde özel bir yere sahiptirler. Kemik döngüsünün baskılanması ile ağrı azalır, nörolojik komplikasyonlar azalır, osteolitik lezyonlar geriler. Oral bisfosfonatlardan alendronat, risedronat, tiludronat ve etidronat; parenteral bisfosfonatlardan pamidronat Paget Hastalığı tedavisinde kullanılabilir. Bisfosfonatlarla beraber kalsiyum ve D vitamini de verilerek hipokalsemi önlenir. Risedronat 2 ay süreyle günde 30 mg olarak verilebilir. Alkali fosfatazda yeterli supresyon olmazsa tedavi 1-2 ay daha uzatılabilir. Alendronat günlük 40 mg dozunda 6 ay süreyle kullanılabilir. Olguların %70-80'inde alkali fosfataz baskılanmaktadır. İlaç kesildikten 1 sene sonrasına kadar remisyon devam etmektedir. Hafif olgularda tiludronat 400 mg dozunda 3 ay verilebilir. Bisfosfonatlar ağrıyı da geçirmektedir. Sinir basısı gibi acil cevap alınması gereken olgularda veya oral bisfosfonatları alamayan hastalarda intravenöz pamidronat 60 mg olarak serum içinde en az 4 saatte infüze edilir. Ağır olgularda bu doz her hafta olmak üzere 3-4 kez tekrarlanır. Olguların %20'sinde ateş, myalji ile gribe benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Pamidronat ile olguların %50'sinde alkali fosfataz normalleşmektedir. Etidronat 5 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle kullanılabilir. Olguların %60'ında alkali fosfataz baskılanmaktadır. Fakat etidronat kemik mineralizasyonunu bozabildiği için bazı hastalarda ağrılar şiddetlenir. Bisfosfonatların kesilmesini takiben etkileri aylar hatta bazen yıllarca devam edebilir.
- **Prism çalışması:** 3 yıllık randomize çalışmada 1324 Paget'li hasta semptomatik veya yoğun tedavi almak üzere 2 ayrı gruba bölünerek

araştırılmıştır. Yoğun tedavi grubundaki hastalara risedronat verilerek kemik döngüsünün baskılanmasına çalışılmıştır. Semptomatik tedavi grubundaki hastalar analjeziklerle tedavi edilmiş, eğer ağrı geçmezse bisfosfonat tedavisine geçilmiştir. Sonuç olarak iki tedavinin birbirinden farklı olmadığı ileri sürülmüş; intensif grupta NSAİ kullanımının azaldığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmanın eleştirilen yönleri vardır. Çünkü yalnızca Pagetik kemik kırıkları değil tüm kırıklar değerlendirilmiştir. Ayrıca Paget gibi bir hastalık için 3 yıllık izlem çok kısa bulunmuş, bu süre zarfında Paget'e bağlı sağırılık, ortopedik sonlanım noktalarının ortaya çıkamayacağı ileri sürülmüştür. Intensif hasta grubunun %70'i daha önceden bisfosfonat ile tedavi edilmiş, bunların bazal alkali fosfatazları normal duruma getirilmiştir. Semptomatik tedavi grubunda da önceden bisfosfonat kullanılmış ve bu grupta ALP sadece normalin %10 üzerinde iken çalışmaya başlanmıştır. Bu sebeple iki grup arasında fark çıkmaması normaldir. Üstelik günümüzde risedronat intensif tedavi olarak görülmemektedir, çünkü zoledronat gibi çok daha güçlü bir tedavi seçeneği bulunmaktadır.

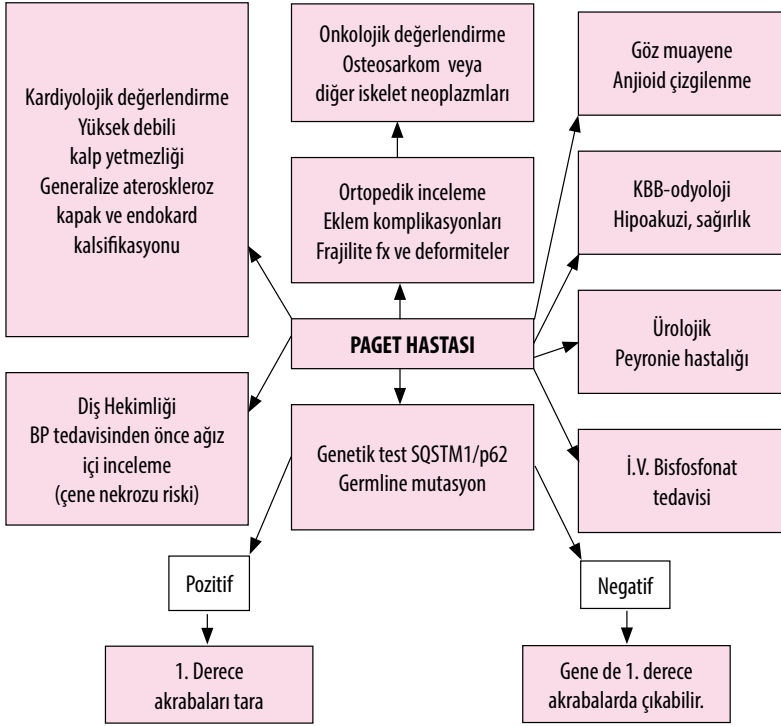
- **Zoledronat:** 5 mg zoledronat, tek seferde 15 dakikalık infüzyon ile verilmiş ve çift kör randomize, aktif kontrollü çalışmada risedronat (2 ay süreyle günde 30 mg oral) ile karşılaştırılmıştır. Altı ay sonunda zoledronat kullananlarda alkali fosfataz %96 olguda, risedronat kullananlarda %74 olguda normalleşmiş veya alkali fosfataz konsantrasyonu başlangıç düzeyine göre %75 oranında azalmıştır. Cevap alınana kadar geçen süre, zoledronatta 64 gün, risedronatta 89 gün olmuştur. Ağrı skorları her iki tedavide de azalmakla birlikte, genel sağlık durumunda düzelleme zoledronat ile daha iyi olmuştur. Zoledronat uygulamasından sonraki 3 günde grip benzeri bir durum ortaya çıkmaktadır. Zoledronat böbrek fonksiyonları açısından emniyetli bulunmakla beraber GFR'nin 30 ml/dakikanın altında olduğu olgular çalışmaya alınmamıştır. Hipokalsemi, zoledronat grubundaki 8 hastada; risedronat grubunda ise 1 olguda görülmüştür. Bu da bisfosfonat kullananlarda kalsiyum ve D vitamini verilmesinin önemini vurgulamaktadır. Zoledronat ile hem total alkali fosfatazın baskılanması 18 aya kadar uzamakta, hem de hasta uyumu daha iyi olmaktadır. Risedronat tedavisinden 6 ay sonra alkali fosfataz giderek lineer artış göstermektedir. Bu yüzden zoledronat, Paget hastalığı tedavisinde ilk seçenek olmalıdır. Zoledronat tedavisi verilenlerde 2 yıl sonra tedavi yanıtı %98, buna karşılık risedronat verilenlerde %57 olmuştur. Bu oranlar 5-6 yıl sonra zoledronat verilenlerde %87, risedronat verilenlerde %38 olarak bildirilmektedir.
- **Kalsitonin:** Parenteral salmon kalsitonin Paget hastalığının tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır. Yüz kızarması, bulantı, kusma, diyare ve enjeksiyon yerinde ağrıya yol açmaktadır. İntranasal kalsitonin, etkisinin zayıflığı yüzünden Paget hastalığının tedavisinde özel durumlar dışında artık

kullanılmamaktadır. Çünkü kalsitonin kesildiğinde hastalığın nüks etmesi hemen hemen kaçınılmazdır. Kalsitonin tedavisi, bisfosfonatları kullanamayan hastalarda tercih edilmelidir. Olguların %20'sinde tedavi sırasında kalsitonine cevapsızlık gelişmektedir. Kalsitonin, ancak bisfosfonat kullanımının kontrindike olduğu veya bisfosfonatlara cevapsızlık görüldüğü durumlarda kullanılmalıdır. Kalsitonin parenteral olarak hergün 50-100 İÜ dozunda semptomlar düzelene kadar kullanılabilir. Daha sonra haftada 3 gün 50-100 İÜ olarak idame tedavisine geçilmekte ve tedaviye 3-6 ay devam edilmektedir. Ağrılar 2-6 haftada azalmakta, 3-6 aylık tedavi ile alkali fosfataz ve kemik rezorpsiyon belirteçleri olguların %50'sinde düşmektedir.

Paget Hastalığında Tedavi Stratejileri

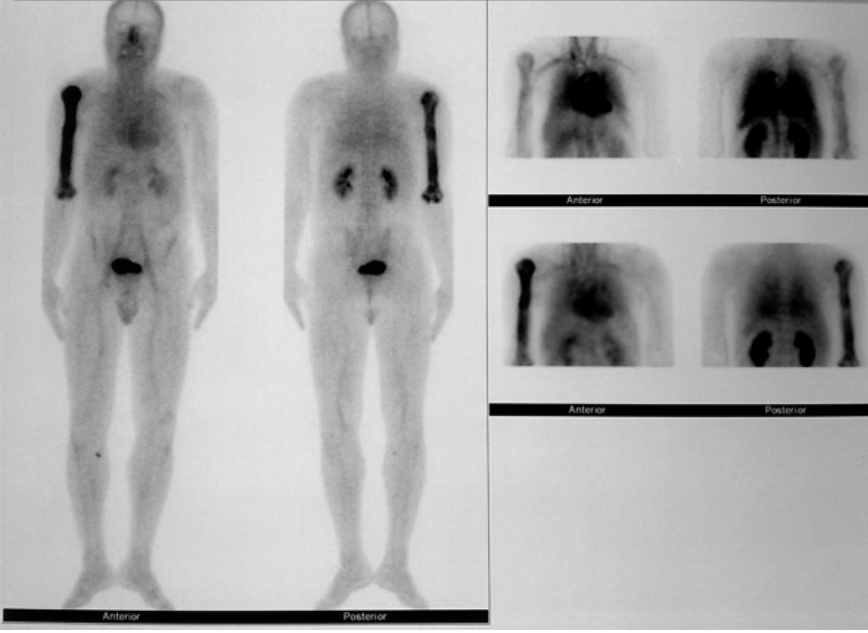
Asemptomatik, fakat aktif Paget hastalığında ilerdeki komplikasyonları önleyebilmek için tedavi indikasyonu vardır. Fakat bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Bazı otoriteler risk taşımayan bölgelerin asemptomatik hastalığında tedavi yapılmasını kabul etmemektedir. Çünkü aktivite durdurulsa bile deformiteler devam etmektedir. Fakat ağırlık taşıyan kemiklerde, ekleme yakın bölgelerdeki lezyonlarda ve kranyum tutulumu olduğunda tedavi yapılması konusunda fikir birliği vardır. Bilhassa bu durumdaki genç hastaların tedavi edilmesi zorunludur. Asemptomatik olgularda lezyonun yeri ve hastalığın aktivitesi dikkate alınarak tedavi indikasyonu konulabilir. Özellikle alkali fosfatazın 2 kattan fazla arttığı olgular, asemptomatik de olsa, tedavi edilmelidir. Yaşlılarda bile eklemler ve sinir köklerine yakın lezyonlarda tedaviden kaçınılmamalıdır. Kemik alkali fosfatazının normal bulunmasına rağmen fokal semptomlar varsa tedavi yapılmalıdır. Bisfosfonatlarla tedavi sonrasında kemik rezorpsiyon belirteçleri hızla düşmektedir ancak bunlarla tedavi izlemi önerilmemektedir. Çünkü kemik rezorpsiyon belirteçlerinin varyasyonu fazladır. Buna karşılık kemik yapım belirteçleri ile takip önerilir. Bunlar daha yavaş düzelmekte, tedaviyi takip eden 6 ayda en düşük seviyelere inmektedirler. Bu amaçla yeni yapım belirteçlerinden kemige özgü alkali fosfataz, tip 1 kollajenin N-terminal ve C terminal propeptidi (P1NP ve P1CP) kullanılabilir. Daha önceki yıllarda alkali fosfatazın %30'dan daha fazla azalması tedavinin başarısı olarak kabul ediliyordu. Ancak günümüzde yeni ilaçların kullanılması ile alkali fosfatazın tamamen normal sınırlara indirilmesi hedeflenmektedir. Tedavinin bitmesini takiben 3. ayda biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. Yeni tedavi planı ilk tedavinin üzerinden 6 ay geçmeden yapılmamalıdır. Nörolojik komplikasyonları olan hastalarda yeniden tedavi başlanması, birçok nöroşirürjikal ve ortopedik girişimi önleyebilir.

Paget Hastalığına Yaklaşım

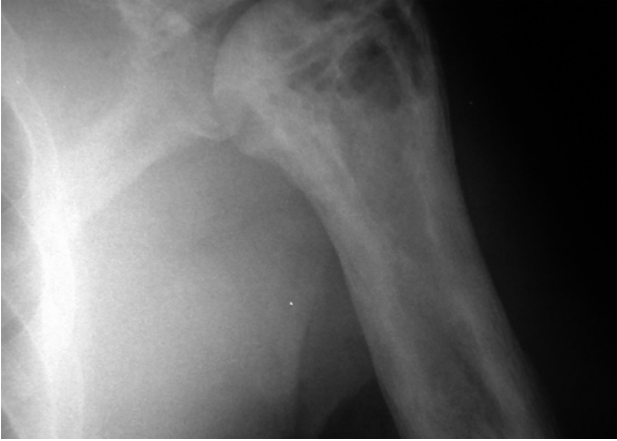


İrdeleme

- Paget Hastalığı, tarifinin üzerinden 100 yıl geçtikten sonra artık tam tedavi edilebilir hale gelmiştir. Parapleji dahi tedavi ile düzelebilmektedir.
- Müdahale edilmeksizin hastalığın semptomatik hale gelmesi beklenmemelidir.
- Zoledronat ile çok yüksek remisyon oranı sağlanmıştır. Tedavi sonrasında 6 yıla kadar hastalık nüksetmemekte, yarar/maliyet oranı yüksek bulunmaktadır.
- Uzun kemiklerde eğilme deformitesi (bowing) riski varsa hastalık tedavi edilmelidir.
- Kranyum tutulumu genişse ve ilerde sağırılık riski varsa Paget asemptomatik olsa bile tedavi edilmelidir.
- Bir veya daha fazla vertebrada tutulum var ve ilerde nörolojik komplikasyon riski artmışsa tedavi başlanmalıdır.
- Büyük eklemlere yakın lezyonlarda sekonder artritis riski varsa hastalığın tedavisi düşünülmelidir.
- BP tedavisinden önce ağız içi inceleme yapılmalı, çene nekrozu riski değerlendirilmelidir.
- **Gelecekteki tedaviler:** Dickkopf-1 (wnt inhibitörü), RANKL inhibitörleri



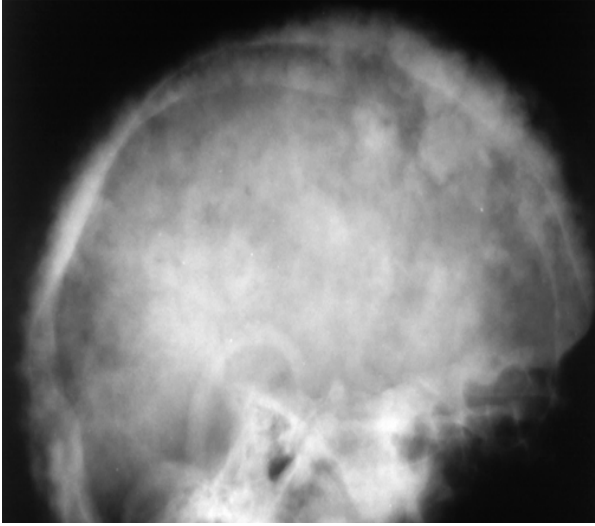
Resim 1. Sağ humerusta Paget hastalığının sintigrafik görünümü



Resim 2. Aynı hastanın direkt grafisi



Resim 3. Paget'de kranyum tutulumu



Resim 4. Aynı hastanın kranyum grafisi



Resim 5. Pelvis sağ yarısını tutan Paget Hastalığı

Kaynaklar

1. Cundy T, Reid RR. Reprint: Paget's disease of bone. *Clin Biochem* 2012; 45: 970-5.
2. Hocking LJ, Whitehouse C, Helfrich MH. Autophagy: A new player in skeletal maintenance? *J Bone Miner Res*. 2012; 27(7):1439-47.
3. Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of Paget disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2012; 91(2):97-113.
4. Falchetti A, Masi L, Brandi ML. Paget's disease of bone: There's more than the affected skeletal- acinical review and suggestions for the clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 410-23.
5. Naot D. Paget's disease of bone: An update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18(6):352-8.
6. Cundy T, Bolland M. Paget disease of bone (review). *Trends in Endocrinol Metab* 2008; 19 (7): 246-53.
7. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone (seminar). *Lancet* 2008; 372: 155-63.
8. Colina M, Corte RL, Leonardis FD, Trotta F. Paget's disease of bone (review). *Rheumatol Int* 2008; 28: 1069-75.
9. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 2008; 43: 819-25.
10. McNeill G, Halpenny D, Snow A, Buckley O, Torreggiani WC. Paget's disease of the bone: a review. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1253-4.
11. Lenehan B, Street J, Cassidy N. Paget's disease of the cervical spine: Case report and review. *Ir J Med Sci* 2010; doi: 10.1007./11845-010-0463-9.
12. Goode A, Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 2010; 63: 199-203.
13. Roodman GD. Insights into the pathogenesis of Paget's disease. *Ann N.Y. Acad. Sci* 2010; 1192: 176 -80.
14. Chung PYJ, Beyens G, Boonen S, et al. The majority of the genetic risk for Paget's disease of bone is explained by genetic variants close to the CSF-1, OPTN, TM7SF4, and TNFRSF11A genes. *Hum Genet* 2010; doi 10.1007/s00439-010-0888-2.
15. Falchetti A, Francesca M, Laura M, Antonietta A, Luisa BM. Genetic aspects of the Paget's disease of bone: Concerns on the introduction of DNA-based tests in the clinical practice. Advantages and disadvantages of its application. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (7): 655-67.
16. Ploumis A, Christodoulou P, Vrangalas V, Miliadis S, Pantazis E. Isolated Paget disease of the patella complicated with ipsilateral femoral head bone marrow edema: A case report and review of the literature. *Southern Med J* 2008; 101 (7): 753-5.

17. Seton M, Moses AM, Bode RK, Schwartz C. Paget's disease of bone: The skeletal distribution, complications, and quality of life as perceived by patients. *Bone* 2010; doi: 10.1016/j.bone.2010.09.021.
18. Michou L, Brown JP. Genetics of bone diseases: Paget's disease, fibrous dysplasia, osteopetrosis, and osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2010, doi 10.1016/j.jbspin.2010.07.010.
19. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V, Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1) /p62 in Paget's disease of bone. *Am J Hum Genet* 70: 1582-1588, 2002.
20. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 43: 819-825, 2008.
21. Devogelaer JP, Bergmann P, Boutsen BY, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Rozenberg S, Boonen S, Management of patients with Paget's disease: A consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis International* 19: 1109-1117, 2008.
22. Devogelaer JP, Bergmann P, Body JJ, Boutsen Y, et al. Management of patients with Paget's disease: A consensus statement of the Belgian Bone Club (Consensus). *Ost Int* 2008; 19: 1109-17.
23. Brown JP. Treating Paget's disease: When matters more than how. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 663-65.
24. Silverman SL. Paget disease of bone. Therapeutic options (Review). *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 299-305.
25. Shoback D, Marcus R, Bikle D, Metabolic bone disease. *Basic & Clinical Endocrinology*. 7.baskı. (Eds. FS Greenspan, DG Gardner). New York, Chicago, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004; 295-361.
26. Reid IR, Hosking DJ. Bisphosphonates in Paget's disease (review). *Bone* 2010; doi: 10.1016/j.bone.2010.09.002.
27. Altman RD, Paget's disease of bone. *Disorders of bone and mineral metabolism*. 2.baskı. (Eds: FL Coe, MJ Favus), Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 985-1020.
28. Singer FR. Paget disease: when to treat and when not to treat. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 483-9.
29. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatol* 2004; 43: 955-9.
30. Singer FR, Krane SM, Paget's disease of bone. 3.baskı. (Eds: LV Avioli, SM Krane), San Diego, Academic Press, 1998; 545-605.
31. Reid I, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2005; 353: 898-908.
32. Hahn TJ, Metabolic bone disease. *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 3.baskı. (Eds: N. Lavin). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002; 325-345.

RENAL TAŞ (NEFROLİTİYAZİS)

Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya

Tanım ve Epidemiyoloji

Nefrolitiazis tarih öncesi dönem insan kalıntılarında tespit edilmiş, en eski ve hipertansiyondan sonra en yaygın kronik böbrek sorunudur. İskeletimizin temel yapı taşı apatit ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) molekülüdür. Formülünden de görüldüğü üzere bu molekül nedeniyle iskelet, vücudumuzun en büyük kalsiyum deposudur. Vücuda oral yoldan alınan kalsiyum idrarla atılır, ancak absorpsiyonu ile atılımı arasında çok hassas bir denge yoktur; yani diyet ile ihtiyaç fazlası alım olsa da, başlıca barsaklardan olmak üzere tüm kalsiyum emilir (1). Böbrek taşlarının çekirdek molekülü kalsiyumdur. Kalsiyumla kompleks yaparak taş oluşumuna neden olan iyonlar çoğunlukla oksalat (Ox) ve fosfattır (P). Bu iyonlar da kemik metabolizmasının temel molekülleri olup, absorpsiyon ve atımları kalsiyuma benzer. Kalsiyum, oksalat ve fosfat, vücut su dengesi gözetildiği için göreceli olarak az miktarda idrar ile atılır. Bu nedenle idrar bu solütlerle süpersatüre olur. Kristal oluşumunu engelleyen mekanizmalar olsa da solüt yük arttıkça bu mekanizmalar yetersiz hale gelir, solüt kütle büyür ve semptomatik taş oluşur. Böbrek taşlarının büyük çoğunluğunu oksalat ve/veya fosfat ile kompleks yapmış kalsiyum kristalleri oluşturur (>%80). Ayrıca ürik asit, magnezyum amonyum fosfat (struvit) ve sistin taşları da tek başlarına ya da diğerleriyle birlikte görülebilir (2,3). Tablo 1'de renal taşların kompozisyonlarına göre görülme sıklığı ve oluşum mekanizmaları özetlenmiştir. Taş insidansının %0,5-1,9 arasında olup, giderek arttığı bildirilmektedir (4). Kadınlarda %7, erkeklerde %13 sıklıkta görülür (5). Kırk yaşından sonra daha belirgin olmak üzere, tüm yaş gruplarında böbrek taşları erkeklerde daha sık görülmektedir (2)(Bkz. Tablo 2). Ayrıca beyaz ırktan olmak, sıcak iklimde yaşamak ve obezite taş eğiliminin

artmasına neden olan özellikler olarak bildirilmektedir (1). Ailesinde böbrek taşı öyküsü olan bireylerde urolitiazis riski 3-4 kat artmaktadır (6). Bu ve benzer veriler taş oluşumunda karmaşık poligenik genetik bir etkinin de olduğunu desteklemektedir (1). Taşlar genellikle tekrarlayıcıdır ve ilk ataktan sonra 10 yıl içinde ikinci bir atak geçirme riski %50'dir (7).

Tablo 1: Renal taşların oluşum kompozisyonları, sıklıkları ve oluşum mekanizmaları (2).

Taş oluşumu	Sıklığı %	Oluşum mekanizması
Kalsiyum oksalat Kalsiyum fosfat	70-80	Normokalsemik hiperkalsiüri (idiyopatik, granülatöz hastalıklar, yüksek sodyum ve protein alımı) Hiperkalsemik hiperkalsiüri (primer hiperparatiroidizm, granülatöz hastalıklar, vitamin D fazlalığı, maligniteler, hipertiroidi, kronik metabolik asidoz) Düşük idrar hacmi (kronik dehidratasyon, sıcak havaya bağlı su kaybı, kronik diyare) Hiperürikozüri (gut hastalığı) Hiperoksalüri (genetik, diyetel alım fazlalığı, düşük kalsiyumlu diyet, vitamin C fazlalığı, yağ malabsorpsiyonu) Düşük idrar sıratı (kronik metabolik asidoz, renal tübüler asidoz, inflamatuvar barsak hastalıkları, idiyopatik)
Ürik asit	10-15	Düşük idrar pH'sı, renal amonyak atılım defekti Kronik metabolik asidoz Hiperürikozüri Obezite, metabolik sendrom
Magnezyum fosfat Amonyum fosfat (struvit taşı)	10-15	İdrar yolu enfeksiyonu
Sistin	<1	Sistinüri gibi (Otozomal resesif geçen arginine sistin, ornitin, lizin metabolizma bozuklukları)
Diğer (İndinavir, triamteren, xantin...)	<1	İlaclara bağlı gelişen taşlar

Tablo 2: Cinsiyete ve yaşa göre renal taş tipleri ve dağılımı (3).

Taş tipi	% Erkekler	% Kadınlar	% Erişkin	% Çocuklar
Kalsiyum oksalat (CaOx)	82	66	76	45-65
Kalsiyum fosfat (CaP)	8	19	12	14-30
Urik asit	8	6	7	4
Sistin	1	4	2	5
Struvit	1	5	2	13

Klinik Bulgular

Renal taş hastalığının en karakteristik bulgusu ağrıdır. Ağrıya genellikle hematüri, bulantı ve kusma eşlik eder. Ayrıca idrar yolu enfeksiyonu ve eğer akım yolu tıkanıklığı yaparsa akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Ağrı ani başlangıçlı, giderek şiddetlenen ve taşın üreter darlığını geçmesiyle hafifleyen; şiddetli yan ağrısı şeklindedir. Öne karna doğru, oradan da taşın

üreterovezikal bileşkeye geçişle aşağıya kasıklara ve genital bölgeye doğru yayılabilir. Taşlar 2 mm'den küçük ise genellikle (%97) spontan olarak düşer. Taş boyutu 4-6 mm. ise %50, 6 mm'den büyük ise daha düşük ihtimalle kendi kendine düşer. Ancak bu süreç günlerce sürebilir, 40 güne kadar uzayabilir (8). Bu nedenle küçük renal taşlarda spontan düşme beklenebilirken, 6 mm'den büyük taşlarda ürolojik müdahale gerekebilir. Artan hidrostatik basınç, renal kapsülün gerilmesine neden olarak ağrıya yol açmaktadır.

Hematüri makroskopik ya da mikroskopik olabilir. Büyük taşlarda genellikle idrar yolu enfeksiyonu ile birlikte renal kolik ve makroskopik hematüri görülür. Bazen ağrı olmaksızın da hematüri gelişebilir. Çocuklarda hiperkalsiüri taş olmaksızın hematüriye neden olabilir. Öte yandan %10 kadar olguda akut semptomatik nefrolityazis olmasına rağmen hematüri olmadığı bildirilmiştir (9). Üreter mesane bileşkesindeki ya da mesanedeki taş; dizüri, sıkışma hissi, sık idrara çıkma gibi bulgulara yol açarak idrar yolu enfeksiyonunu düşündürebilir.

Ayırıcı Tanı

Renal kolik düşündürülen semptomlarla gelen bir hastada mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlar şunlardır: Kas-iskelet ağrısı, herpes zoster, divertikülit, duodenal ülser, kolesistit, üriner sistem enfeksiyonu, pielonefrit, renal infarkt, renal hemoraji, jinekolojik sorunlar, renal papillar nekroza ya da pıhtıya bağlı üreter obstrüksiyonu, üreter darlığı (3).

Tanı

Her ne kadar çoğu renal kolik atağı taşın spontan düşmesiyle sonlansa da, etiyolojide rol oynayan faktörün belirlenmesi olası nüksü önlemek için önemlidir. Bu nedenle ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Tanı için ilk basamakta yapılması önerilen analizler 1. Şema'da gösterilmiştir. İdrar analizinde sedimentte kristalüri görmek özellikle sistinüri ve sistin taşları için yol göstericidir. Ancak taş olmadan da kristalüri olabileceği unutulmamalıdır. İdrar pH'sının <5,5 olması ürik asit taşlarına, hafifce bazik pH (6,5-7,2) komplet ya da parsiyel renal tübüler asidoza dolayısıyla kalsiyum taşlarına işaret eder. Daha bazik pH (>7,4) pozitif nitrit testiyle struvit taşlarını düşündürür. Ayrıca idrar osmolalitesinin ve yoğunluğunun yüksek olması dehidratasyonu gösterir. Bazı klinikler tanıda ilk basamağa 24 saatlik idrar analizini de eklemeyi önermektedir (1). Bu analizde hasta günlük normal diyetini alırken biriktirilen idrarda kalsiyum, fosfat, oksalat, ürik asit, sodyum, potasyum, pH, bikarbonat, sülfat, amonyum, titre edilebilen asit, sitrat ve kreatinin bakılması önerilir. Böylece CaOx, CaP, monosodyum urat ve ürik asit süpersatürasyon oranları hesaplanır.

Plazmada mutlaka elektrolitler, kalsiyum, fosfor ve ürik asit bakılmalıdır. Parathormon ve vitamin D düzeylerinin de ilk aşamada bakılması önerilmektedir (1,3). **Taş analizi** tanı, tedavi ve önleme de gerçek anlamda yol gösterici yaklaşımdır.

Radyolojik görüntülemelerde ilk basamak çoğu klinikte hala düz batın grafisidir. Kalsiyum taşları radyo opaktır ve kolay görüntülenebilirken, ürik asit taşları radyo-lüsenttir. Sistin taşları ise kısmi opasite gösterir. Ancak barsak gazları, iskelet yapıları ve flebolitler grafide yanılmaya neden olurlar. Özellikle böbrek içinde ve üreterdeki küçük taşlar atlanabilir. Bu nedenle bu yöntem yeni klavuzlarda önerilmemektedir (3). Ultrasonografi sadece böbrek ve proksimal üreterdeki taşları göstermekte duyarlı olup; özellikle çocuklarda radyasyona maruziyeti azaltmak için ve hidronefrozu göstermekte faydalıdır. Bunlar dışında tanı için yeterli bir yöntem değildir. İntravenöz piyelografi yoğun radyokontrast kullanılmasına bağlı akut böbrek yetmezliği riski nedeniyle artık önerilmemektedir. Günümüzde kontrast kullanmadan yapılan spiral bilgisayarlı tomografi (BT) %98 duyarlılık ve %100 özgünlüğü ile tanı için altın standarttır (1,3,10). Öte yandan anatomik yapıları, ayırıcı tanıya giren bölge patolojilerini ve hidronefrozu da gösterebilmesi avantajlarıdır.

Şema 1: Renal taşı olan bir hastada ilk aşamada yapılacak tetkikler

1. Kan analizleri: Ca, PTH, Vitamin D, elektrolitler
2. İdrar analizi: pH, idrar sedimenti
3. İdrar kültürü
4. 24 saatlik idrar analizi: Hacim, kreatinin, CaOx, sodyum, sitrat, ürik asit, sistin (eğer endikasyonu varsa)
5. Kontrastsız spiral tomografi

Tedavi ve Önleme

Genç sağlıklı erişkinlerde taşın düşmesi genellikle ayrıntılı tanısız bir yaklaşım ya da tedavi yapılmaksızın gerçekleşir ve elde analiz edilecek taş da olmaz. Ancak yüksek nüks riski nedeniyle atak geçiren ya da aile öyküsü olan hastalara, tüm taş formları için, idrar süpersatürasyonunu engellemek amacıyla bol sıvı alması önerilir ve uygun diyetel yaklaşımlar belirlenir. Taş nüksünü önlemek için önerilen yöntemler 2. Şema'da gösterilmiştir.

Sıvı alımı: Günde 2-2,5 litre sıvı alımının taş oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (11). İdrar akımının azaldığı gece saatlerinin özellikle taş oluşumu için riskli olacağı ön görülerek hastalara gece yatmadan mutlaka sıvı almaları önerilmeli ve böylece noktüri uyarılmalıdır.

Tuz alımı: Renal kalsiyum itrahi sodyum itrahi ile doğru orantılıdır. Kalsiüri, sodyum yüklemesi yapıldığında hiperkalsiürik bireylerde normokalsiüriklere göre daha fazla artar. Yüksek sodyum alanlarda nüksün daha fazla olduğu ve tuz tüketimi kısıtlandığında nüksün azaldığı gösterilmiştir (12). Bu nedenle günlük en fazla 2 gr sodyum (87 mmol) tüketimi önerilmektedir.

Protein alımı: Proteinler çeşitli mekanizmalarla renal taş oluşumuna neden olur. Amino asitlerin metabolizması sırasında ortaya çıkan hidrojenin kemiklerden kalsiyumun salınmasına neden olması, yine hidrojene bağlı gelişen asidotik vasatın direk olarak renal kalsiyum reabsorbsiyonunu azaltması ve kalsiyumu bağlayarak idrarda CaOx ve CaP süpersatürasyonunu azaltan sitrat miktarını azaltması bu mekanizmalardandır. Sonuçta artmış hayvansal protein tüketimi; kalsiyum itrahının ve idrarın süpersatürasyonunun artmasına neden olmaktadır (1). Protein ve tuz kısıtlı diyet ile taş oluşumu ve nüksü azalmaktadır (12). Hayvansal proteinler özellikle de et tüketimi arttıkça ürik asit taşları da artmaktadır. Hem ürik asit atılımının artması hem de bu molekülün asidik idrarda daha az çözünür olması alta yatan nedendir. Hastaların günlük hayvansal protein tüketimini 0,8-1,0 g/kg civarında tutmaları önerilmelidir.

Kalsiyum alımı: Günlük yeterli kalsiyum alınmasının, beklenenin aksine, taş oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (13). Hatta düşük kalsiyumlu diyet taş oluşumunu artırmaktadır (12). Kalsiyum alımı azaldıkça kemiklerden kalsiyum demineralizasyonu artar. Ayrıca alınan kalsiyum barsaklarda oksalatı bağlar böylece oksalat emilimi ve dolayısıyla renal ekskresyonu azalır. Öte yandan özellikle postmenopozal dönemde suplementasyon amacıyla verilen yüksek miktarlardaki kalsiyumun taş oluşumunu uyardığı da gösterilmiştir. Sonuç olarak 19-50 yaş arasında günlük 1000 mg, daha ileri yaşta 1200 mg elementer kalsiyum alımı yeterli görülmektedir (1). Normal kalsiyum, düşük sodyum ve düşük proteinli diyet ile 5 yılda nüks riski %50 azalır.

Akut renal kolik tedavisi: Ağrının giderilmesine yönelik semptomatik bir tedavidir. Diklofenak gibi parenteral nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçların narkotikler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. En az 2 litre idrar çıkarmayı sağlayacak şekilde günde 2-3 litre sıvı alınmalıdır. Tamsulosin gibi alfa blokerlerin, nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin ve metilprednizolonun çeşitli çalışmalarda taş pasajını kolaylaştırdığı gösterilmiştir.

Genellikle 5 mm.'den küçük taşlar müdahale gerektirmeden kendiliğinden düşer. Distal üreterdeki taş 1 cm kadar büyük de olsa, taşın spontan pasajı 4 hafta kadar beklenebilir. Ancak daha büyük taşlarda genellikle litotripsi, üreteroskopi veya perkütan nefrolitotomi gibi invazif yaklaşımlar gerektirir.

Şema 2: Renal taşı olan bir hastada nüksü önlemek için öneriler

1. Sıvı alımını artırmak: Günde 2-2,5 litre sıvı alınmalı
2. Tuz kısıtlı diyet: Günde en fazla 2000 mg tuz alınmalı
3. Protein kısıtlı diyet: Günde en fazla 0,8-1,0 g/kg hayvansal protein alınmalı
4. Normal kalsiyumlu diyet: 19-50 yaş arasında günlük 1000 mg, daha ileri yaşta 1200 mg elementer kalsiyum alınmalı

Kalsiyum Taşları

Renal taşların büyük çoğunluğunu oluşturan kalsiyum taşları (CaOx ve CaP) özellikle 30-50 yaşlar arasında ortaya çıkan radyo-opak taşlardır. Renal papillalarda yerleşen kalsiyum kristalleri büyür, taş halini alır, papilladan koparak ayrılır, idrar akım yolundan atılır. Bu kristallerin taş haline gelmesine hiperkalsiüri yani idrarın kalsiyum ile süpersatürasyonu neden olur. Hiperkalsiüri 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarının; erkekte 300 mg, kadında 250 mg yada her iki cinste de 4 mg/kg'dan fazla olmasıdır. Hiperkalsiüri başlıca primer hiperparatiroidizm, sarkoidoz, vitamin D fazlalığı, kortikosteroid tedavisi, renal tübüler asidoz, hipertiroidi, malign tümörler ve bazı nadir görülen genetik geçişli hastalıklarda görülür. Bu tanılar dışlandıktan sonra idiyopatik hiperkalsiüri tanısı konur.

İdiyopatik hiperkalsiüri: Bu hastaların bazılarında genetik geçişli düşündürülen kuvvetli bir aile öyküsü vardır. İntestinal kalsiyum emiliminin artması, 1,25 dihidroksi vitamin D sentezi artışı, 1,25 dihidroksi vitamin D'ye intestinal duyarlılığının artışı, kemiklerden kalsiyum resorpsiyonu artışı ya da renal kalsiyum transport defekti olası etiyolojik mekanizmalar olarak öne sürülmektedir (14). Bu olgularda yüksek sodyumlu ve zengin hayvansal proteinleri içeren diyetlerden kaçınmak, sıvı alımını artırmak birincil tedavi ve önleme yaklaşımlarıdır. Ayrıca kalsiüriyi azaltıcı etkisinden dolayı tiyazid diüretikler önerilebilir.

Primer hiperparatiroidizm (PHP): Nefrolityazis PHP'li olguların %17-24'ünde gelişen en sık klinik bulgularından biridir (15). Ancak bu hastaların çoğunda PHP tanısının böbrek taşı oluşumundan yıllar sonra konduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni serum kalsiyum düzeyine bakılmaması ya da uzun süre hiperkalsemininin bir nefrolityazis nedeni olarak düşünülmemiş olmasıdır (16). Bu hastalarda serum kalsiyumu idiyopatik hiperkalsiüriye oranla daha yüksek, hiperkalsiüri daha belirgin ve serum fosfatı daha düşük bulunmuştur (17). Taşı olan PHP'li hastalarda taşı olmayanlara göre; renal kalsiyum atılımı ve 1 gram oral kalsiyum yüklenmesine kalsiürik cevap daha yüksek bulunmuştur (18). Buradan yola çıkarak PHP'de taş oluşumunun hiperkalsiüri ile doğru orantılı olduğu söylenebilir (3).

Renal tübüler asidoz (RTA): Metabolik asidoz, alkali idrar, hipopotasemi, hiperkalsiüri, hipositratrüri ve nefrolityazis ile karakterizedir. Kronik asidoz kemiklerden Ca rezorpsiyonuna, dolayısıyla hiperkalsiüri, hipositratrüri ve sonuçta CaOx taşlarının oluşmasına neden olur. Tedavide verilen sodyum bikarbonat veya potasyum sitrat metabolik asidozu ve renal taş oluşumunu engeller.

Hiperürisemi ve ürikozüri: İdrarda ürik asit atılımının artması (erkekte >800mg/gün, kadında >750 mg/gün) idrar pH'sını düşürür ve ürik asit taşlarıyla beraber CaOx taşlarının da oluşumuna neden olur (19). Bu olgulara allopürinol verilerek ürik asit ekskresyonu azaltıldığına, kalsiyum

taşlarının da azaldığı gösterilmiştir. Metabolik sendrom ve obezitede ise ürik asit taşları artar. Kalsiyum taşlarından farklı olarak urat taşları radyolüsenttir. Bu taşların oluşumunda insülin direncine bağlı olarak gelişen, renal amonyum itrahının azalmasına bağlı, idrar asiditesinin artması sorumlu tutulmaktadır. Hastalara idrarı alkalileştirecek (hedef pH >6) sodyum bikarbonat ya da potasyum sitrat ya da hiperürisemi ve/veya hiperürikozüri varsa allopürinol verilebilir.

Oksalatüri (erkeklerde >45 mg/gün, kadında >55 mg/gün): Normalde diyetle alınan oksalat %90 oranında barsaklardan dışkı ile atılır. Diyetle alınan oksalat artarsa ya da düşük kalsiyum alımı olursa böbreklere gelen oksalat miktarı artarak, idrarda CaOx süpersatürasyonuna yol açar ve taş oluşmasına neden olur. Malabsorbsiyon sendromlarında ve obezite tedavisi için yapılan Roux-en-Y gastrik by-pass cerrahisinden sonra, barsak lümeninde emilemediği için artan diyetisel yağ, alınan kalsiyumu bağlayarak bu taşların insidansının artmasına yol açabilir (20).

Struvit Taşları

Proteus sp, *Haemophilus* sp, *Klebsiella* sp ve *Ureaplasma urealyticum* gibi üreaz üreten bakterilerle oluşan kronik üst üriner sistem enfeksiyonları taş oluşmasına neden olur. Ürenin amonyum ve hidroksil iyonlarına hidrolizi, idrarı alkali hale getirir ve bu vasatta magnezyum-amonyum fosfat ya da diğer adıyla struvit taşları oluşur. Bu taşlar genellikle geyik boynuzu tarzında dallı taşlar olup, kadınlarda kronik üriner obstrüksiyon ya da nörolojik bozukluklarda ortaya çıkar. Tedavi öncelikle kronik enfeksiyonun antibiyotiklerle giderilmesidir.

Sistin Taşları

Sistin, ornitin, arginin ve lizinden oluşan dört ayrı amino asidin, otozomal resesif geçiş gösteren, gastrointestinal ya da renal transport defektine bağlı oluşan taşlardır. Bunlardan sistin en az çözünür olduğu için en sık taş oluşumuna bu amino asit neden olur. Diğer taş hastalıklarından çok daha genç yaşta (<20 yaş) görülen bu taşlar radyo-opaktır. Normal idrarda 243 mg/L olan sistin atılımı, bu olgularda 1000 mg/L'ye kadar çıkabilir. Hidrasyon, sodyum bikarbonat ya da potasyum sitrat ile idrarı alkalileştirmek (hedef pH >6,5) ve diyetisel tuz ve protein alımını azaltmak önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Bushinsky DA, Coe FL, Moe OW. Nephrolithiasis. In Barry M. Brenner (ed): Brenner & Rector's The Kidney, 8th ed. Saunders, Philadelphia, USA, 2008, p: 1299
2. Hall PM. Nephrolithiasis: Treatment, causes, and prevention. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 (10): 583-591
3. Worcester EM, Coe FL. Nephrolithiasis. *Prim Care Clin Office Pract* 35;369-391, 2008
4. Lieske JC, Pena de la Vega LS, Slezak JM, et al. Renal Stone Epidemiology in Rochester, Minnesota: An update. *Kidney Int* 2006; 69;760-764
5. Bushinsky DA. Kidney Stones. *Adv Intern Med* 2001; 47;219-238
6. Trinchieri A, Mandressi A, Luongo P, et al. Familial aggregation of renal calcium stone disease. *J Urol* 1988; 139;478-481
7. Trinchieri A, Ostini F, Nespoli R, Rovera F, Montanari E, Zanetti G. A prospective study of recurrence rate and risk factors for recurrence after a first renal stone. *J Urol* 1999; 162(1):27-30
8. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999; 162; 688-90
9. Li J, Kennedy D, Levine M, Kumar A, Mullen J. Absent hematuria and expensive computerized tomography: Case characteristics of emergency urolithiasis. *J Urol* 2001; 165; 782-784
10. Fielding JR, Steele G, Fox LA, Heller H, Loughlin KR. Spiral computerized tomography in the evaluation of acute flank pain: A replacement for excretory urography. *J Urol* 1997; 157; 2071-2073
11. Fink HA, Akornor JW, Garimella PS, et al. Diet, fluid, or supplements for secondary prevention of nephrolithiasis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Urol*; 2009; 56(1): 72-80
12. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Eng J Med* 2002; 346; 77-84
13. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Eng J Med* 1993; 328; 833-838
14. Frick KK, Bushinsky DA. Molecular mechanisms of primary hypercalciuria. *J Am Soc Neph* 2003; 14:1082-1095
15. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37; 701-713
16. Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, et al. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Arch Surg* 2008; 143; 260-266
17. Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *Br J Urol* 2008; 103; 670-678
18. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ, et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res* 2007; 35:123-128
19. Grover PK, Marshall VR, Ryall RL. Dissolved urate salts out calcium oxalate in undiluted human urine in vitro: implication for calcium oxalate stone genesis. *Chem Biol* 2003; 10: 271-278
20. Sinha MK, Collazo-Clavell ML, Rule A, et al. Hyperoxaluric nephrolithiasis is a complication of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Kidney Int* 2007; 72:100-107



Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınıdır.

ISBN 978-605-4011-17-9