



16. Güncellenmiş
Çevrimiçi yayın

Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

OSTEOPOROZ ve
METABOLİK KEMİK
HASTALIKLARI
TANI ve TEDAVİ
KILAVUZU

2022



OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

2022 - ANKARA

OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2022

ISBN: 978-605-66410-6-0

16. Baskı: Temmuz 2022 (Güncellenmiş Çevrimiçi Baskı)

Çevrimiçi yayın tarihi: 06 Temmuz 2022



TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA DERNEĞİ

Meşrutiyet Cad., Ali Bey Apt. 29/12

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 425 2072

Faks (0312) 425 2097

E-posta: president@temd.org.tr

www.temd.org.tr

bayt

Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

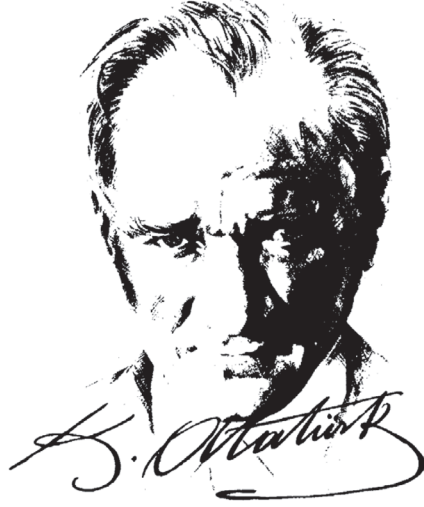
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31

Kızılay 06420, Ankara

Tel. (0312) 431 3062

www.bayt.com.tr



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

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

SUNUM

Değerli Meslektaşlarımız,

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMĐ) bilimsel çalışma grupları hastaların tanı, tedavi ve takipleri için hekimlerin yararlanabileceği, ülkemiz koşullarını da dikkate alan, kanıta dayalı, bilimsel, pratik ve uygulanabilir kılavuzlar hazırlamakta ve yeni gelişmeler doğrultusunda belli aralıklarla bu kılavuzları güncellemektedir. Sağlık alanı uzmanlarına özel, klinik durumlarda tıbbi kararlar verirken yardımcı olacak bu kılavuzlar, literatür verileri ve uzman görüşleri ile zenginleştirilmektedir.

Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu da bu şekilde hazırlanmış ve yararlanmanız amacı hizmetinize sunulmuştur. Bu kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen, başta Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. Zeynep Cantürk olmak üzere, kılavuz yazım komitesine ve tüm çalışma grubu üyesi arkadaşlarımıza teşekkürü bir borç biliriz.

Kılavuzlarımızın yüksek standartta endokrin bakımı sağlamak açısından sizlere yararlı olacağına inanıyor ve çalışmalarınızda başarılar diliyoruz.

Saygılarımızla.

Yönetim Kurulu adına,

Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı

Değerli Meslektaşlarımız ve Okuyucularımız,

"Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu" ile sizlere 16. kez ulaşmanın büyük mutluluğunu ve heyecanını yaşıyoruz. Günümüzde ortalama ömrün uzamasıyla giderek daha çok karşılaşmaya başladığımız osteoporoz ve metabolik kemik hastalıklarına ve tedavilerine yönelik çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Giderek artan bilgiler ışığında her 2 yılda bir yenilediğimiz kılavuzumuzda bu yıl da yeni literatür bilgilerini ve uluslararası kılavuzları gözden geçirerek, ülkemiz koşullarına uyarlayarak, bazı kısaltmalar ve bazı ilaveler yaparak daha kolay anlaşılabilir hale getirip sizlere sunmayı amaçladık. Kılavuzumuzun bu sayısına, "Hipofosfatazya, X'e bağlı Hipofosfatemi ve Hiperostosis Frontalis Interna başlıklı üç yeni konu daha ilave edilmiştir. Büyük emeklerle hazırlanan kılavuzumuzun pekçok branştan meslektaşımızın başvuru kaynağı olmasından dolayı da ayrıca mutluluk duyuyoruz. Tüm çabalarımıza rağmen hata ve eksikliklerimizin bulunabileceğini biliyoruz, ancak eleştiri ve önerilerinizin sonraki sayılarımız için bizlere yol gösterici olacağını bilmenizi istiyoruz.

Önceki kılavuzlarımızın hazırlanmasında emeği geçen yazım komitesindeki meslektaşlarımıza, önceki çalışma grubu başkanlarımız Prof Dr Tümay Sözen ve Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz'a teşekkür ediyor, bu kılavuzun hazırlanmasında yoğun çalışma koşullarına rağmen emeklerini esirgemeyen grubumuzun değerli üyeleri, endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları uzmanı hocalarımıza ve arkadaşlarımıza en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Kılavuzumuzun siz meslektaşlarımıza yol gösterici ve ülkemiz tıbbına faydalı olmasını diliyor, saygılar sunuyorum.

Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK

*Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları
Çalışma Grubu Başkanı*

YAZIM KOMİTESİ ve ÇALIŞMA GRUBU

YAZIM KOMİTESİ

Prof. Dr. Aysen Akalın, Uzm. Dr. Özlem Zeynep Akyay, Uzm. Dr. Metin Alış, Prof. Dr. Betül Altun, Doç. Dr. Dilek Karakaya Arpacı, Prof. Dr. Ayşegül Atmaca, Prof. Dr. Hasan Aydın, Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı, Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Doç. Dr. Nurdan Gül, Doç. Dr. Özen Öz Gül, Prof. Dr. Alper Gürlek, Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy, Prof. Dr. Neslihan Kurtulmuş, Prof. Dr. Bilgin Özmen, Prof. Dr. Fulden Saraç, Prof. Dr. Alper Sönmez, Prof. Dr. Tümay Sözen, Uzm. Dr. Sevede Nur Sürüş, Prof. Dr. İbrahim Şahin, Prof. Dr. Refik Tanakol, Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu, Doç. Dr. İhsan Üstün, Uzm. Dr. Melin Uygur, Prof. Dr. Ayşe Kubat Üzümlü, Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz, Prof. Dr. Dilek Yazıcı

TEMĐ Osteoporoz ve Diğerk Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu

Doç. Dr. Fettah Acıbuca, Doç. Dr. Kemal Ağbaht, Prof. Dr. Aysen Akalın, Prof. Dr. Sema Akalın, Doç. Dr. Emin Murat Akbaşı, Prof. Dr. Güngör Akçay, Uzm. Dr. Seçkin Akçay, Uzm. Dr. Ayşen Akkurt, Uzm. Dr. Özlem Zeynep Akyay, Uzm. Dr. Pınar Alarşlan, Uzm. Dr. Metin Alış, Prof. Dr. Betül Uğur Altun, Uzm. Dr. Tuğçe Apaydın, Uzm. Dr. Tuğba Arkan, Doç. Dr. Dilek Karakaya Arpacı, Uzm. Dr. Elif Nazlı Serin Ataş, Uzm. Dr. Coşkun Ateş, Prof. Dr. Ayşegül Atmaca, Uzm. Dr. Ensar Aydemir, Prof. Dr. Hasan Aydın, Doç. Dr. Mediha Ayhan, Prof. Dr. Mustafa Kemal Balcı, Uzm. Dr. Belma Özlem Tural Balsak, Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Prof. Dr. Miyase Bayraktar, Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu, Prof. Dr. Sevinç Eraslan Biberöğlü, Uzm. Dr. Muhammet Cüneyt Bilginer, Prof. Dr. Harika Boztepe, Uzm. Dr. Buket Yılmaz Bülbül, Prof. Dr. Sinan Çağlayan, Prof. Dr. Erman Çakal, Uzm. Dr. Mehmet Çalan, Doç. Dr. Soner Cander, Prof. Dr. Zeynep Cantürk, Prof. Dr. İlyas Çapoğlu, Uzm. Dr. Özgen Çeler, Prof. Dr. Ayşe Sertkaya Çıkım, Doç. Dr. Cavit Çulha, Uzm. Dr. Hatice Karaköse Doğan, Uzm. Dr. Damla Köksalan, Uzm. Dr. Hakan Düğerk, Uzm. Dr. Mehmet Doruk, Doç. Dr. Gülçin Cengiz Ecemiş, Uzm. Dr. Nuriye Hale Erbatur, Uzm. Dr. Zehra Erdemir, Uzm. Dr. Beril Turan Erdoğan, Uzm. Dr. Faruk Ergöner, Uzm. Dr. Banu Ertürk, Uzm. Dr. Selin Dinçer Genç, Uzm. Dr. Emre Gezer, Prof. Dr. Esat Uğur Görpe, Doç. Dr. Nurdan Gül, Doç. Dr. Özen Öz Gül, Uzm. Dr. Mutlu Güneş, Uzm. Dr. Leyla Yılmaz Gürbüz, Prof. Dr. Ömer Alper Gürlek, Uzm. Dr. Mehmet Güven, Doç. Dr. Nuri Haksever, Uzm. Dr. Özlem Haliloğlu, Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy, Uzm. Dr. Sena İlin, Uzm. Dr. Eren İmre, Prof. Dr. Hakkı Kahraman, Uzm. Dr. Derya Sema Yaman Kalender, Uzm. Dr. Erdal Kan, Prof. Dr. Ahmet Kaya, Uzm. Dr. Yusuf Kayhan, Doç. Dr. Fatma Ela Keskin, Uzm. Dr. Nazlı Gülsoy Kırnap, Uzm. Dr. Gökçen Ünal Kocabaşı, Uzm. Dr. Muhammet Kocabaşı, Doç. Dr. Ceyla Konca, Uzm. Dr. Fatma Nur Korkmaz, Prof. Dr. Neslihan Kurtulmuş, Uzm. Dr. Nilüfer Özdemir Kutbay, Prof. Dr. Mustafa Kutlu, Uzm. Dr. Hidayet Mammadzade, Doç. Dr. Türkan Mete, Prof. Dr. Tümay Sözen, Prof. Dr. Kevser Onbaşı, Uzm. Dr. Hatice Öner, Doç. Dr. Hande Mefkure Özkaya, Prof. Dr. Bilgin Özmen, Dr. Öğretim Üyesi Mine Öztürk, Doç. Dr. Zafer Pekkolay, Uzm. Dr. Ali Saklamaz, Prof. Dr. Fulden Saraç, Prof. Dr. Füsün Saygılı, Uzm. Dr. Zeynel Abidin Sayiner, Prof. Dr. Rüştü Serter, Uzm. Dr. Sevede Nur Suruç, Prof. Dr. İbrahim Şahin, Doç. Dr. İlgin Yıldırım Şimşir, Prof. Dr. Refik Tanakol, Prof. Dr. Ertuğrul Taşan, Uzm. Dr. Bengür Taşkıran, Uzm. Dr. Ömercan Topaloğlu, Uzm. Dr. Ülkü Aybüke Tunç, Doç. Dr. Özlem Turhan İyidir, Doç. Dr. İhsan Üstün, Uzm. Dr. Melin Uygur, Prof. Dr. Ali Rıza Uysal, Prof. Dr. Ayşe Kubat Üzümlü, Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz, Uzm. Dr. Ceyda Dinçer Yazan, Doç. Dr. Göknur Yorulmaz

Çıkar çatışması : 'TEMĐ Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Kılavuzu'

Yazım Komitesi'ndeki yazarlar, bu kılavuzun hazırlanması, yazılması ve basılması sırasında herhangi bir firma veya grup ile herhangi bir ticari çıkar çatışması içinde bulunmamışlardır.

*Soyadı alfabetik sırayla düzenlenmiştir.

1.25(OH)2D:	1,25 dihidroksi vitamin D	KiT:	Kemik iliği transplantasyonu
25(OH)2D:	25 hidroksi vitamin D	KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
AHO:	Albright herediter osteodistrofisi	KT:	Kemoterapi
AIDS:	Adult immune deficiency syndrome	LDL:	Low density lipoprotein
ALP:	Alkalin fosfataz	MEN:	Multipl endokrin neoplazi
AS:	Ankilozan spondilit	Mg:	Magnezyum
ATP:	Adenozin trifosfat	MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
BALP:	Kemik spesifik alkalin fosfataz	NTX:	Tip I kollajenin aminoterminal telopeptidi
BMD:	Bone mineral density	NSAI:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
BUN:	Kan üre azotu	OP:	Osteoporoz
Ca SR:	Calcium sensing receptor	p.e:	Parenteral
CH:	Crohn hastalığı	PBS:	Primer biliyer siroz
CKD -MBD:	Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozuklukları	PET:	Pozitron emisyon tomografisi
CTX:	Tip I kollajenin karboksiterminal telopeptidi	PHEX:	Phosphate regulating gene
DHEAS:	Dihidroksi epiandrosteron sülfat	PHPT:	Primer hiperparatiroidizm
DXA:	Dual energy x-ray absorptiometry	p.o:	Peroral
E2:	Estrojen	PPAR:	Peroxisome proliferator-activated receptor
EMA:	European Medicines Agency	PPI:	Proton pompa inhibitörleri
EMG:	Elektromiyografi	PRL:	Prolaktin
FDA :	Federal Drug Agency	PTH:	Parathormon
FDG:	Fludeoxyglucose	PTH rP:	Parathormon related peptid
FEP04:	Fosfatın fraksiyonel atılımı	QCT:	Kantitatif kompüterize tomografi
FGF23:	Fibroblast growth factor 23	RA:	Romatoid artrit
FHH:	Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi	RANK:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
FSH:	Folikül stimulan hormon	RANKL:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
FRAX:	Fracture Assessment Tool	RT:	Radyoterapi
GIS:	Gastrointestinal sistem	Sc :	Subkutan
GFR:	Glomerül filtrasyon hızı	SLE:	Sistemik lupus eritematozus
GK:	Glukokortikoid	SERM:	Selektif estrogen reseptör modülatörleri
GnRH:	Gonadotropin releasing hormone	SD:	Standart sapma
HIV:	Human immune deficiency virus	SSRI:	Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
HPLC:	High performance liquid chromatography	TEMd:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
IBH:	inflamatuvar barsak hastalığı	TFR:	Tubuler fosfat reabsorpsiyonu
IOF:	International osteoporosis foundation	TSH:	Tiroid stimulan hormon
i.m:	intramüsküler	TZD:	Tiyazolidindion
iPTH:	intakt parathormon	USG:	Ultrasonografi
IU:	internasyonal ünite	ÜK:	Ülseratif kolit
i.v:	intravenöz	VKI:	Vücut kütle indeksi
IRMA:	immünoradyometrik ölçüm		
KBY:	Kronik böbrek yetersizliği		
KDOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative		

KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Tablo 1. Klinik pratikte tavsiye edilen önerilerin sınıflandırılma kriterleri

Sınıf	Kriterler
Sınıf A	En iyi kanıtı Düzey 1 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf B	En iyi kanıtı Düzey 2 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf C	En iyi kanıtı Düzey 3 çalışmaya dayanan öneriler
Sınıf D	En iyi kanıtı Düzey 4 çalışmaya veya ortak görüşlere dayanan öneriler

Tablo 2. Yayınlanmış çalışmaların kanıt-güçlü tıp düzeylerini belirleyen kriterler

Düzey	Kriterler
Tanı çalışmaları	
Düzey 1	a) Test sonuçlarının -tanısal standart ya da altın standart sonuçları bilinmeksizin- bağımsız olarak yorumlanmış olması b) Tanısal standardın -test sonuçları bilinmeksizin- bağımsız olarak yorumlanmış olması c) Hastalık açısından kuşku (ancak bilinen hastalığı olmayan) kişilerin seçilmiş olması d) Hem test standardının hem de tanısal standardın tekrarlanabilir şekilde tanımlanmış olması e) Çalışmaya en az 50 hasta ve 50 kontrol bireyin alınmış olması
Düzey 2	Düzey 1'in 4 kriterinin karşılanmış olması
Düzey 3	Düzey 1'in 3 kriterinin karşılanmış olması
Düzey 4	Düzey 1'in 1 veya 2 kriterinin karşılanmış olması
Tedavi ve önleme (prevansiyon) çalışmaları	
Düzey 1A	Yüksek kalitede randomize-kontrollü çalışmaların meta-analizi veya sistematik gözden geçirme çalışmaları a) Kanıtların kapsamlı şekilde araştırılmış olması b) Yazarların inceleme kapsamına alacakları makale seçiminde ön yargılı olmaktan kaçınmış olması c) Yazarların her makaleyi geçerliği açısından değerlendirmiş olması d) Verilerle ve uygun analizlerle desteklenmiş kesin sonuç bildirilmesi VEYA Araştırmacılar tarafından ortaya atılmış soruyu cevaplayacak güçte ve uygun şekilde tasarlanmış randomize-kontrollü çalışmalar a) Hastaların tedavi gruplarına rastgele olarak dağıtılmış olması b) İzlem sürecinin en azından %80 oranında tamamlanmış olması c) Hastalar ve araştırmacıların verilen tedavi ajanına kör tutulmuş olması ⁽¹⁾ d) Hastaların dahil edildikleri tedavi grubunda analiz edilmiş olması e) Örnek boyutunun çalışmadan beklenen sonucu tayin edecek ölçüde büyük tutulması
Düzey 1B	Randomize olmayan klinik çalışmalar veya sonuçları tartışma götürmeyen (kesin) kohort çalışmaları
Düzey 2	Düzey 1 kriterlerini karşılamayan randomize-kontrollü çalışmalar veya sistematik gözden geçirmeye dayalı çalışmalar
Düzey 3	Randomize olmayan klinik çalışmalar veya kohort çalışmaları
Düzey 4	Diğer çalışmalar
Prognoz çalışmaları	
Düzey 1	a) Çıkar durumu olan, fakat çıkardan kaynaklanmış sonuçları (çıktıları) bulunmayan hasta kohortunun alınmış olması b) Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterlerinin tekrarlanabilir olması c) Katılımcıların en az %80'inin izlenmiş olması d) Konu dışı (şaşırtıcı) prognostik faktörler için istatistiksel ayarlamaların yapılmış olması e) Sonuç parametrelerinin tekrarlanabilir şekilde tanımlanmış olması
Düzey 2	a) Şıkkındaki kriter ile birlikte, diğer kriterlerden 3'ünün karşılanmış olması
Düzey 3	a) Şıkkındaki kriter ile birlikte, diğer kriterlerden 2'sinin karşılanmış olması
Düzey 4	a) Şıkkındaki kriter ile birlikte, diğer kriterlerden 1'inin karşılanmış olması

⁽¹⁾Katılımcıların çalışma ajanına kör tutulmasının pratik olarak mümkün bulunmadığı durumlarda (örneğin yoğun ve konvansiyonel insülin tedavilerinin karşılaştırılması) çalışmayı değerlendiren ve sonuçları hükmeye bağlayan kişilerin (çalışma ajanına) kör olması yeterli kabul edilmektedir.

SUNUM	iv	
ÖNSÖZ	v	
YAZIM KOMİTESİ ve ÇALIŞMA GRUBU	vi	
KISALTMALAR	vii	
KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	viii	
1	Osteoporoz: Tanımı, Önemi ve Sınıflaması	1
2	Osteoporoz Tanısı ve Kırık Riskinin Değerlendirilmesi	11
3	Premenopozal Osteoporoz	23
4	Postmenopozal Osteoporoz	29
5	Erkek Osteoporozu	39
6	Gebelik ve Laktasyona Bağlı Osteoporoz	49
7	Glukokortikoid Osteoporozu	57
8	İlaçlar ve Metabolik Kemik Hastalıkları	65
9	Organ Nakli Hastalarında Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları	75
10	Kronik Hastalıklar ile İlişkili Kemik Metabolizması Bozuklukları	79
11	Osteoporoz Tedavisi	89
12	Frajilite Kırığı Olan Hastaya Yaklaşım	115
13	Vitamin D Eksikliği	121
14	Osteomalazi	131
15	Onkogenik Osteomalazi	143
16	Primer Hiperparatiroidizm	147
17	Hipoparatiroidizm	155
18	Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları	163
19	Hiperkalsemi	173
20	Hipokalsemi	185
21	Hipomagnezemi	191
22	Hipermagnezemi	197
23	Hipofosfatemi	201
24	Hiperfosfatemi	207
25	Kemiğin Paget Hastalığı (Osteitis Deformans)	213
26	Osteopetrozis	227
27	Osteogenesis İmperfekta	233
28	X'e Bağlı Hipofosfatemi	239
29	Hipofosfatazyaz	249
30	Hiperostosis Frontalis İnterna	257

1

Osteoporoz: Tanımı, Önemi ve Sınıflaması

Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığıdır.¹

1.1 Sorunun Sıklığı ve Önemi

Tüm dünyada insan yaşamının uzaması ile yaşanan nüfusun artmasıyla giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir.²

Türkiye'de de toplum giderek yaşlanmakta ve dolayısıyla osteoporoz önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır. Türkiye'de 2010 yılında yapılmış FRAKTÜRK araştırmasında³, Türkiye'de 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda % 12.9 ve erkeklerde % 7.5'tir. Kalça kırıklarının 2010 yılında, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl olduğu ve bunların %73'ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır. Türkiye'de 2010 yılında tahmini nüfus 75.7 milyon iken, 2035 yılında nüfusun %23 artarak 92.9 milyona, 2050 yılında ise 100 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu artışın yaşlı nüfusa tahmini yansımaları 85 yaş ve üzerindeki bireylerin sayısının, her iki cinsten 9 kattan fazla olacağı, 70 yaş ve üzeri kişilerin oranının %13, 50 yaş ve üzerindekiilerin ise %38 artacağı hesaplanmaktadır.^{4,5}

Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da postmenopozal kadınların ortalama %30'unda osteoporoz olduğu ve bu kadınların %40'ında ve osteoporotik erkeklerin %30'unda geri kalan yaşamlarında bir veya daha fazla fragilite kırığı olacağı tahmin edilmektedir.⁶

Hipertansiyonun inme riski yaratması gibi, osteoporoz da kırık riski yaratan bir hastalıktır. Hastalığın en önemli komplikasyonu, kemik kırıkları olup, kırıklar ikincil birçok sağlık sorunları yaratabilmekte ve hatta ölümcül olabilmektedir.

Osteoporoz, bir kırık oluşuncaya kadar sessiz bir hastalıktır. Kırıklar, minimal travmalarla veya bazen travmasız oluşur, özellikle yaşlılarda sıktır, tedavi ve bakım için,

bireye olduğu kadar milletlerin sosyal güvenlik kurumlarına ve ekonomisine de aşırı yük getirmektedir.

Osteoporoz, kırıklar oluşmadan da tanısı konabilen, gerekli önlemlerle ve tedavilerle, kırıkların yaratacağı sağlık sorunlarının önlenemediği bir hastalıktır.

Kalça kırıkları, osteoporozun en önemli komplikasyonudur; 2000 yılında tüm dünyada 9 milyon osteoporotik kırık vakası görülmüştür; bunların 1.6 milyonu kalça, 1.4 milyonu vertebra kırığıdır.^{7,8}

Ciddi kalça kırıkları sonrasında daha önce kendi başına yürüyebilenler, kırıktan 1 yıl sonra yürüyemeyebilirler. Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası 2 yıl içinde %12-20'dir.⁹

Erkeklerde mortalite oranları 2 kat fazladır, hayatta kalanların %50'si bağımsız yaşama dönemezler ve birçoğu uzun süreli bakıma muhtaç olurlar.¹²⁻¹⁷

Kırıklar, yaşlılarda daha siktir ve daha ciddi sağlık sorunlar yaratır. Yaşlılarda femoral kırıklar 1 yıl içinde %15-20 oranında ölümlere neden olur ve hastaların %50'si başkalarına bağımlı hale gelirler. Her kırık, diğer bölgelerde de olabilecek yeni kırıkların habercisidir. Multipl kırıklar yaşam kalitesini bozar ve mortaliteyi artırır.^{9,10} Menopoz kemik kaybını arttırdığından, kadınlar osteoporoz için daha çok risk altındadırlar.

Osteoporoz, toplumda genel olarak bir kadın hastalığı olarak algılanmaktadır; oysa osteoporoz tanısı alan erkeklerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Çoğunlukla, hasta genç bir erkekse osteoporoz olabileceği akla gelmemektedir. Böylece tanı konamayan hastaların sayısı artarken, erken tedavi yapılamadığı için bu hastalar ancak osteoporotik kırıkları olduğunda tanı alabilmekte ve tedavi ile iyileşme de güçleşmektedir. İyi bir hikaye ve muayene bu olasılığı minimuma indirebilmektedir.

1.2 Genel Bilgiler

Kemik çok dinamik bir organdır; sürekli kaybedilip (rezorpsiyon), yeniden yapılır (formasyon). Kemik kütlesi, doğumdan ergenliğe kadar şekillenir ve büyür (modelling).

Bu büyüme, kızlarda puberte sırasında 12-13, erkeklerde ise 16-17 yaşlarında maksimal düzeylere (Doruk Kemik Kütlesi =DKK) ulaşır. Daha sonra kemik sağlığının idamesi için, kemik devamlı yenilenir (yeniden şekillenme = remodelling). Kemik yapım ve yıkım döngüsü yaşam boyunca devam eder. Bu devrede yaşanan kemik yeniden tamiri yapılır, çünkü günlük yaşamda kemikte fark edilmeyen devamlı mikro-travmalar, mikro-kırıklar (yorgunluk hasarları) yaratır, mikro-kırıklar eğer tamir edilmezse makro-kırıklara neden olur. Kemik yenilenmesi, mineral (özellikle kalsiyum ve fosfor) homeostazını da sağlar.

Doruk kemik kütlesi esas olarak genetik faktörlerle tayin edilse de; cinsiyet, beslenme, fizik aktivite ve büyüme sırasındaki sağlıkla, yakından ilgilidir, 20-30'lu yaşlarda aynı düzeyde muhafaza edilirken, daha sonra kayıplar başlar, kadında menopoza ve her iki cinsten yaşlanmayla kemik kaybı giderek artar. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki denge önemlidir, yaşlanma^{1,18,19} ve menopoza dışında, diğer faktörler de kemik kaybını artırabilir. Bu kayıplar, yapımdan daha fazla olduğunda, kemik kaybı başlar, osteoporoz ortaya çıkar.

Yaşlılardaki kemik kütlesi, 18-25 yaşlarında doruğuna ulaşmış olan kütleden, kaybedilmiş eksiği kadardır. Kemik kütlesindeki azalmalar, kırıklarla orantılıdır.

1.3 Sınıflama

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen faktörler göz önüne alınarak, primer ve sekonder osteoporoz olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1).¹

Primer Osteoporoz iki başlık altında incelenir:

1. Tip I Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip I)

Menopoz sonrası, endojen estrogen eksikliğine bağlı, esas olarak trabeküler kemik kaybını ifade eder. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

2. Tip II Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip II)

Yaşa bağlı (senil) osteoporoz da denilir. Kortikal ve trabeküler kemik, her iki cinsten yaşa bağlı kaybını ifade eder^{1,20} Primer osteoporoz da erkek kadın oranı 4 / 5,7'dir.¹

Sekonder osteoporoz; çeşitli hastalıklar veya ilaçların kullanımı sırasında görülen osteoporozdur (Tablo 1). Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir.

Bu sınıflamaya dahil olmayan osteoporoz tiplerini juvenil osteoporoz, gebelik osteoporozu, premenopozal osteoporoz, lokalize osteoporoz ve idiyopatik osteoporoz oluşturmaktadır.

Tablo 1. Sekonder osteoporoz yapan nedenler¹

Yaşam Stili ile İlgili Durumlar

- Sigara kullanımı (aktif veya pasif)
- İmmobilizasyon
- Düşük Ca alımı
- Fazla tuz kullanımı
- Yetersiz fizik aktivite
- Fazla Vitamin A
- Vitamin D eksikliği
- Sık düşmeler
- Aşırı zayıflık
- Alkolizm

Genetik Hastalıklar

- Kistik fibrozis
- Ehler Danlos hastalığı
- Hemakromatozis
- Glikojen depo hastalığı
- Marfan sendromu
- Homosisteinüria
- Hipofosfatazya
- Porfiria
- Osteogenezis imperfekta
- Menkes Steely Hastalığı
- Gaucher hastalığı
- Riley-Day sendromu

Hipogonadal Durumlar

- Androjen insensitivitesi
- Anoreksiya nervosa
- Atletik Amenore
- Hiperprolaktinemi
- Panhipopituitarizm
- Erken menopoz
- Turner & Klinefelter sendromları

Endokrin Hastalıklar

- Cushing sendromu
- Diabetes mellitus (tip 1 ve tip 2)
- Hiperparatiroidi
- Tirotoksikoz

Gastrointestinal Hastalıklar

- Çölyak hastalığı
- Gastrik bypass
- Gastrointestinal cerrahi
- İnflamatuvar barsak hastalığı
- Malabsorpsiyon
- Pankreatik hastalık
- Primer biliyer siroz

Hematolojik Hastalıklar

- Hemofili
- Lösemi ve lenfoma
- Monoklonal gamopatiler
- Multipl myeloma

- Orak hücreli anemi
- Sistemik mastositoz
- Talasemi

Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar

- Ankilozan spondilit
- Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar
- Romatoid artrit
- Sistemik lupus

Nörolojik ve Kas-İskelet Risk Faktörleri

- Epilepsi
- Multipl skleroz
- Muskuler distrofi
- Parkinson hastalığı
- Spinal kord yaralanmaları
- İnme

Çeşitli Durumlar

- AIDS / HIV
- Amiloidozis
- Kronik metabolik asidoz
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Konjestif kalp yetmezliği
- Depresyon
- Böbrek yetmezliği
- Hiperkalsüri
- İdyopatik skolyoz
- Post transplant kemik hastalığı
- Sarkoidoz
- Kilo kaybı

İlaçlar

- Aromataz inhibitörleri
- Antikonvülan
- Kemoterapötikler
- GnRH (Gonadotropin salıverici hormon agonistleri)
- Glukokortikoidler (>5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, >3 ay)
- Depo medroksiprogesteron
- Alüminyum
- Barbütiratlar
- Antikoagulanlar
- Lityum
- Siklosporin A ve tacrolimus
- Metotreksat
- Parenteral beslenme
- Proton pompa inhibitörleri
- Selektif serotonin reuptake inhibitörleri
- Tamoksifen (Premenopozal)
- Tiazolidindion
- Tiroid hormonu fazlalığı

1.4 Klinik Değerlendirme

Osteoporoz önlenemez ve tedavi edilebilir, kırık oluncaya kadar uyarıcı bulguları olmayan sessiz bir hastalıktır.

Osteoporotik olduğu bilinen veya olduğundan şüphe edilen bir hastadan iyi bir hikaye alınarak ve fizik muayene yapılarak kemik fizyolojisini ve kırılabilirliğini etkileyen risk faktörlerini belirlemek önemlidir. Bazı metabolik kemik hastalıkları, örneğin hiperparatiroidi ve osteomalazi osteoporozda olduğu gibi düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile birlikte olabilir ve bu hastalıkların tedavileri kendine özgüdür. İyi bir tıbbi hikayenin alınması ile hekim, hastanın doruk kemik kütlelerini etkileyen faktörleri (ırk, cins, aile hikayesi, vücut habitusu, erken çocukluk ve pubertal gelişme, beslenme alışkanlıkları, genel sağlık durumu ve aktivite düzeyleri), düşük kemik kütleleri için risk faktörlerini, düşmeleri, yaşanmış kırıkları veya tanı konmamış vertebral kırıkları sorgulamalar yaparak saptayabilir ve tam bir fizik muayene ile de mevcut bir kırık varlığı için bir tahmin yapabilir.

Tablo 2. Kırıklar ile ilişkili komplikasyonlar

Vertebra Kırıkları: 9,10,12

- Kırıklara bağlı vücut ve sırt ağrıları (akut veya kronik)
- Baş ağrıları, baş dönmesi
- Boy kısalması
- Kifoz
- Kifoza bağlı postural uyum ve uyku sorunları
- İç organları sıkıştıran hacim azalması; Restriktif akciğer fonksiyon bozuklukları
- Kalp fonksiyon bozuklukları
- Artmış oksiput-duvar mesafesi
- Azalmış kaburga-pelvis mesafesi
- İç organların sıkıştıran hacim azalması: Gastrointestinal semptomlar
- İmaj kaybı ve bunun yarattığı psikolojik sorunlar (depresyon, kendine güven eksikliği)
- Mortalite artışı

Kalça Kırıkları: 11,13-15

- Yürümede sorunlar
- Günlük yaşamda başkalarına veya tekerlekli sandalyeye bağımlılık
- Vücut imajında bozukluk, sosyal izolasyon, depresyon
- Uzamış maluliyet
- Mortalite artışı

Osteoporozun en önemli klinik sonucu fragilite kırıklarıdır. Fragilite kırığı, normal olarak kırık oluşturmayacak derecede düşük düzeyli, düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçler sonucu oluşan kırıklardır. Dünya sağlık örgütüne göre, mekanik güç olarak ayakta durma pozisyonundan veya daha düşük mesafeden düşmeye denk olan güç kastedilmektedir (Bkz bölüm 12).²¹ Bu kılavuzda, fragilite kırığı terimi, bireyin boyu yüksekliğindeki mesafeden travmasız veya minimal bir travma ile olan düşmelerde osteoporotik zeminde oluşan kırık anlamında kullanılmıştır.

Frajilite kırığı varlığında her iki cinstede osteoporoz tanısı akla gelmelidir. Osteoporotik frajilite kırığı, düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili başlıca vertebral kolon, kalça, önkol, omuz kırıklarıdır. Vertebral kompresyon kırıkları, osteoporotik olanlarda günlük aktivite sırasında düşme olmaksızın olabilir. Vertebra kırıklarında, pubis verteks mesafesindeki kısalma ile pelvis kaburgalara yaklaşır. Bu nedenle gastrointestinal sistemin yerleşme alanı daralır ve bu da gastrointestinal sistemde dispeptik yakınmalar, erken doyma, karında distansiyona neden olur. Göğüs bölgesinde ise, torakal vertebralardaki yükseklik kayıpları, akciğer ekspansiyonunu azaltır ve restriktif bir solunum yetmezliği yaratır; bu problem kalp fonksiyonlarında da ikincil değişiklikler yapar.^{9,10,12}

Hastaların ilk şikayeti, fark edilmemiş vertebral kırıklara bağlı boy kısalması olabilir. Vertebralardaki yükseklik azalmaları bundan sorumludur; bu kısalık morfolojik vertebra kırıkları olduğu zaman daha belirgin olabilir; çok sayıda vertebral kırık kamburluk yapar. Dorsal kifoz vertebral kırıklardan olabilirse de, osteoporoz için diagnostik kabul edilmemelidir, çünkü birçok yaşlıda kifoz, vertebral kırık olmadan da olabilir. Artmış oksiput-duvar mesafesi, kifozun ve indirekt vertebral kırığın belirtisi olabilir; akciğer fonksiyonlarında bozukluk yaratacağı gibi, şahsın sırt üstü yatış pozisyonu alırken zorlanması, yatma sırasında rahatsızlıklara da neden olur (Tablo 2).

Boy kısalması, estetik sorun yaratması dışında, günlük yaşamda aktivitelerinin uygulanmasında sorunlar (dolap raflarına uzanamama, yetişememe vb.) yaratabildiği gibi sırt, vücut ağırlarıyla yaşam kalitesini bozar ve başkalarına bağımlılık ve sonuçta psikolojik sorunlar yaratır.

Hastanın boyunun ölçülmesi; muayenede hastanın gençliğinde (20 yaşındaki) bildiği boy uzunluğundan 4.0 cm veya, daha önceki muayenede kaydedilmiş boy uzunluğundan 1.5- 2 cm daha az olması önemli bir bulgudur.²²

Aşağıdaki faktörler KMY'den bağımsız olarak osteoporotik kırık riskini artırır:

- Hastanın yaşı.²²⁻²⁵
- Osteoporoz için karakteristik bölgede daha önceden geçirilmiş kırık (morfometrik vertebral kırık dahil) kırık riskini 2 misli artırır, daha önceki kırık vertebrada ise, vertebra kırık riskindeki artış daha fazladır.²⁶⁻²⁸
- Ebeveyndeki kırık hikayesi önemli bir risk faktörüdür.²⁹
- Sigara içimi bir risk faktörüdür.³⁰⁻³³ Birçok araştırma sigara içiminin, osteoporotik kırık riskini arttırdığını saptamıştır. Mekanizması tam olarak belirlenmemişse de; endojen estrogen metabolizmasını arttırdığı veya kemik metabolizmasına direkt etkisinden kaynaklandığı sanılmaktadır.

- Glukokortikoidlerin kullanımı bir kırık riski faktörüdür, ama bu risk sadece kemik kaybına bağlı olmayıp KMY'den bağımsız riskler de gözden geçirilmelidir.^{34,35}
- Alkol kullanımı, doza bağlı olarak kırık riskini artırır. Üç veya daha fazla ünite alkol alımı, dozun artışı ile orantılı olarak kırık riskini artırır.³⁶
- Romatoid Artrit, KMY'den ve hastalıkta kullanılan glukokortikoidlerden bağımsız bir kırık risk faktörüdür.³⁷

Osteoporotik kırıkların oluşmasında düşmeler çok önemlidir; düşmeyi kolaylaştıran faktörlerin sorgulanıp, ortadan kaldırılması önemlidir (Tablo 3).

Tablo 3. Düşmeyi kolaylaştıran faktörler¹

Çevresel Risk Faktörleri

- Banyolarda tutamak eksikliği
- Bozuk yürüme yolları
- Yere serilmiş halılar
- Kaygan zeminler
- Aydınlanma azlığı

Tıbbi Risk Faktörleri

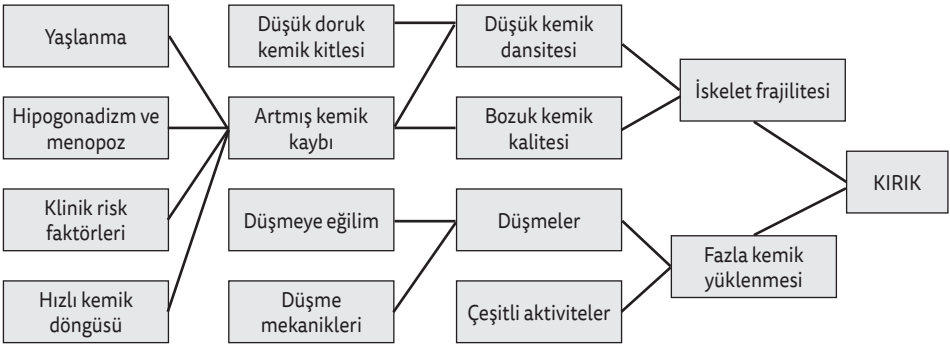
- Yaş
- Aritmi
- Anksiyete & ajitasyon
- Depresyon
- Beslenme bozuklukları
- Ortostatik hipotansiyon
- Dehidratasyon
- Daha önceki düşme ve/veya düşme korkusu
- Sedasyon yapan ilaçlar (narkotik analjezikler antikonvülanlar, psikotropolar)
- Bozuk algılama veya zihinsel dağınıklık, problem çözmede sorunlar
- Vitamin D eksikliği
- İdrar kaçırma telaşı
- Görme azalması

Nörolojik ve Kas İskelet Kaynaklı Riskler

- Kifoz
- Derin duyu bozukluğu
- Dengesizlik
- Sarkopeni / kas zaafiyeti
- Kondüsyon eksikliği
- Tablo 1'deki hastalıklar

Bilinmesi gereken önemli bir konu, her birey için ayrı bir kırık eşiği olduğudur (Şekil 1).

Şekil 1. Kırık yaratan faktörler çevresel ve tıbbi faktörler olabilir^{1,38}



Osteoporoz Klinik Değerlendirme - TEMD Önerileri

- Her muayenede hastaların boy ve kilo ölçümü yapılmalıdır (Sınıf D).
- Yıllık olarak boy ölçümü yapılmalıdır. Bu şekilde veretebral kırıklar saptanabilir (Sınıf A).
- Bir önceki yıl içindeki düşmelerin hikayesi sorgulanmalıdır. Eğer bir düşme varsa, düşme ve kırık riski için yeniden değerlendirme yapılmalıdır (Sınıf A).
- Hastanın ellerini kullanmadan sandalyeden kalkıp kalkamadığı sorgulanmalıdır (Sınıf A).

Evde Yaşayan Yaşlılarda, Düşmeleri Önlemek için Alınacak Önlemler - TEMD Önerileri

- Yürüme egzersizleri, hastaya gerekli kullanılacak destek aygıtların (önerilmesi ve kullanımının gösterilmesi) (Sınıf B).
- Kullanılan ilaçların (özellikle psikotropik) gözden geçirilmesi (Sınıf B).
- Egzersiz programları (özellikle denge ile ilgili) öğretilmesi (Sınıf B).
- Postural hipotansiyonun tedavisi (Sınıf B).
- Çevresel düşme riski yaratan faktörlerin değiştirilmesi (Sınıf C).
- Kardiyak sorunların özellikle aritmilerin tedavisi (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int.* 1992 Nov;2(6):285-9.
3. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M, Şenocak (Turkish Osteoporosis Society) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23(3) :949-55.
4. The Middle East & Africa Regional Audit, Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011. International Osteoporosis Foundation "IOF" 2011 basımı.. Ş.Tüzün,Ü. Akarırmak. Türkiye verileri: 59-62. www.iof bone health.org
5. Arasil T, Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. Türkiye Klinikleri JPM& R. Special Topics 2009;2(1):1-8.
6. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 2006;38: S4-S9.
7. Giverson IM. Time trends of mortality after first hip fractures *Osteoporos Int* 2007; 18:721-732.
8. Ariely M, Olson C, Cooper B, Abrahamsen T, van Staa R. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* (2009) 20:1633-1650.
9. Melton III LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM and Amin S. Long -term mortality following fractures at different skeletal sites: a population - based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 214 (5): 1689-96.
10. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA et al Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513-521.
11. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 2009; 10:1633-1650.
12. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-1733.
13. Sernbo I. and Johnell O. Consequences of a Hip Fracture: A Prospective Study over 1 Year. *Osteoporosis Int* 1993; 3:148-153.
14. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip fracture and its consequences: Differences between men and women. *Orthop Clin North Am.* 2006;37:611-622.
15. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Epidemiology of osteoporosis and fracture in men. *Calcif Tissue Int.* 2004;75 :90-99.
16. Lewis CE, Ewing SK, Taylor BC, Shikany JM, Fink HA, et.al. Osteoporotic Fractures in Men (Mr OS) Study Research Group Predictors of non-spine fracture in elderly men: the Mr OS Study. *J Bone Miner Res* 2007;22:211-219.
17. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9:1137-1141.
18. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354:2250-2261.
19. Riggs B L, Wahner H W, Seeman E, Offord. K P, Dunn W L, et.al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982;70:716-723.
20. Hannan MT, Felson D, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, et al. Risk Factors for Longitudinal Bone Loss in Elderly Men and Women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(4) :710-720.
21. Papaioannou P, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et al. for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2010 ;182(17).

22. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17: 290-296.
23. D'Amelio P and Isaia GC. Male Osteoporosis in the Elderly. *Int J Endocrinol* 2015;90(7): 689.
24. Cawthon PM, Ewing SK, Mc Culloch CE, Ensrud KE, Cauley JA, et al. Osteoporotic Fractures in Men (Mr OS) Research Group Loss of hip BMD in older men: the osteoporotic fractures in men (Mr OS) study. *J Bone Miner Res* 2009;24: 1728-1735.
25. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES: Osteoporotic Fractures in Men (Mr OS) Research Groups; Study of Osteoporotic Fractures Research Groups BMD and risk of hip and nonvertebral fracture in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res* 2006;21: 1550-1556.
26. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35:375-382.
27. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:721-739.
28. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. for the Study Of Osteoporotic Fractures Research Group. Prevalent Vertebral Deformities Predict Hip Fractures and New Vertebral Deformities but not Wrist Fractures. *J Bone Miner Res*. 1999; 14 (5):821-828.
29. Fox KM, Cummings S R, Powell-Threets K, Stone K. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Family History and Risk of Osteoporotic Fracture. 1998; (6):557-562.
30. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(5):233-241.
31. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F et al. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):666-674.
32. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:155-162.
33. Cornuz J, Feskanich D, Willett WC et al Smoking, smoking cessation and risk of hip fracture in women. *Am J Med* .1999;106:311-314.
34. Kanis JA, Stevenson M, Mc Closkey EV, Lloyd DS – Jones M . Glucocorticoid- induced osteoporosis: a systemic review and cost – utility analysis . *Health Technol Assess* 2007;11:1 256.
35. Kanis JA, Johansson H, Oden A ,, Mc Closkey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids *Osteoporos Int* 2011; 22 : 809- 816.
36. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16:737- 742.
37. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, et al.. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *J Sao Paulo Med* 2009; 127(4):216-22.
38. Cooper C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3(6):224-229.

2 Osteoporoz Tanısı ve Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

2.1 Osteoporoz Tanısı

Osteoporoz tanısı kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nin ölçülmesi ya da düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konur. Detaylı bir öykü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanımı tanıda gereklidir.

Osteoporoz tanısı için geniş kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene ile birlikte kemik yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebral görüntülemesi ve uygun durumda kırık riskinin değerlendirilmesi önemlidir.¹

Osteoporoz tanısı için önerilen, KMY'nin dual X-ray absorpsiyometri (DXA) yöntemi ile ölçülmesidir. Osteoporoz tanısı için absorpsiyon teknikleri dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel komputere tomografi gibi yöntemlerin kullanılması, iskelet durumunu göstermeleri yönünden geçerlilikleri ispat edilmediğinden, önerilmemektedir.

2.2 Osteoporoz Taraması

Taramanın amacı, fragilite kırığı riski taşıyan ve risk azaltılmasından fayda görece kişiler belirlemektir. Osteoporoz taraması için önerilen hasta grubu Tablo 1'de özetlenmiştir.²

2.3 Osteoporoz Tanı Yöntemleri

2.3.1 DXA Yöntemi İle Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

KMY ölçümünde günümüzde önerilen yöntem DXA'dır. DXA ile KMY ölçümü sadece tanıda değil, kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedaviye başlama kararında, tedavi monitörizasyonunda da faydalıdır.

KMY kemik gücü ile yakın ilişkilidir; prospektif çalışmalar KMY azalması ile kırık riskinin arttığını göstermiştir ve ilerideki olası kırık riskinin mükemmel bir göstergesidir. Kırık riski KMY'de her bir standart deviyasyon azalması ile iki misli artmaktadır.³

Tablo 1. Osteoporoz açısından taranması önerilen hasta grubu

65 yaş üzeri bütün kadınlar ve 70 yaş üzeri bütün erkekler (risk faktörlerinden bağımsız)

Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı

Risk faktörleri

- Frajilite kırığı
- Üç aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı
- Sigara
- Artmış alkol tüketimi
- Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da majör kilo kaybı
- Romatoid artrit
- Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
- Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
- Direkt grafilerde kırık varlığı

<50 yaş kadın ve erkeklerde

- Hipogonadizm ya da erken menopoz
- Frajilite kırığı
- En az 3 ay ≥ 5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı
- Sigara
- Artmış alkol tüketimi
- Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da ciddi kilo kaybı
- Romatoid artrit
- Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
- Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
- Direkt grafilerde kırık varlığı
- Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

DXA kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için en yaygın kullanılan methodur. Ölçüm kolaydır. Klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlar. DXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hataları olabilmesidir. Ölçüm sırasında maruz kalınan radyasyon miktarı çok düşüktür. DXA tekniği ile KMY alansal olarak ölçülür ve her santimetre kareye düşen mineral miktarını gram olarak ifade eder (g/cm²). Dünya Sağlık Örgütü ve IOF tarafından osteoporoz tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesi önerilmektedir.⁴

KMY ile, osteoporoz ve osteomalazi ayırt edilemez. Ayrıca vertebra ve kalçada yaşla birlikte gelişen osteoartroz, osteofit, kırık, skolyoz, kifoz, aortadaki kalsifikasyonlar, safra kesesi taşları, protez varlığında, kemik yoğunluğu ölçümleri olduğundan daha yüksek çıkabilir. Bu gibi vakalarda kantitatif komputere tomografi ile değerlendirme önerilir.⁵

2.3.2 KMY Sonuçlarının Yorumlanması

DXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmektedir (g/cm^2). Fakat DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMY değil, T ve Z skorları kullanılır.^{1,6,7}

T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında ya da üstünde olduğunu ifadesidir.

T skoru, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır.

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

Z skoru, premenopozal kadın, 50 yaş altı erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır.

Z skoru -2 SD ve altı ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2 'nin üzerinde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden” bahsedilir.

Kemik yoğunluğu ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanımı Tablo 2'de verilmiştir.¹

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı¹

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Beyaz kadın ve erkeklerin normal referans sınırları NHANES araştırması ile saptanmıştır. KMY için tanısal değerler erkeklere de uygulanabilir. Çünkü gözlemsel çalışmalar aynı yaş ve KMY değerlerinde erkek ve kadında mutlak kırık riskinin aynı olduğunu göstermiştir.⁸

2.3.3 KMY Ölçüm Bölgeleri

İskelet sisteminde herhangi bir bölgenin kırık riski o bölgenin KMY ölçümü ile belirlenir.⁹ DXA ile genelde lomber vertebra ve kalça ölçümleri yapılır. Elli yaş ve üzeri postmenopozal kadın ve erkekte DSÖ'nün tanısal kriterleri, santral DXA ölçümleri lomber vertebra ve femur boyun bölgesinden yapılır. Herhangi bir bölgede düşük kemik yoğunluğu saptanması osteoporotik kırık gelişebileceğinin göstergesidir.¹⁰ Ancak kalça ölçümleri, osteoporotik kalça ve tüm vücutta gelişebilecek kırık riskini belirlemede vertebra ölçümlerine göre daha üstündür. Taramada kalça ve vertebranın DXA ile ölçümü önerilir.^{11,12} Kemik mineral yoğunluk ölçümlerinde, osteoporoz tanısında en düşük T skoru olan bölge göz önüne alınır.

Radius ölçümü şu durumlarda yapılmalıdır:

- Primer hiperparatiroidizm
- Morbid obezite
- Kalça ve vertebra ölçümlerinin yapılamadığı durumlar (protez, kifoskolyoz, vb.).¹³

2.3.4 KMY Ölçüm Sıklığı

- Tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir
- Tedavi altında olan hastalarda yılda bir
- Teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir
- Sekonder osteoporozu olanlarda, glukokortikoid kullananlarda 6 ay ya da yılda bir tekrarlanmalıdır.

Takipte tekrarlanan ölçümlerin mümkünse aynı cihaz ve aynı teknisyen tarafından yapılması önerilir (Lunar, Holojik, Norland). Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde, değerleri eşleştirme için bulunan sonuçlar cihazlar için önceden saptanmış katsayılar ile çarpılıp elde edilen rakam göz önüne alınmalıdır.⁸

Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DXA ölçümlerinde, T ya da Z skoru yerine kemik mineral yoğunluk (g/cm²) ölçümleri kıyaslanmalıdır. Vertebral ölçümlerdeki aşırı sapmalar değerlendirilmeli, farklı yöntemler ile de incelenmelidir.¹³

2.3.5 Kantitatif Komputeze Tomografi (QCT) ile KMY Ölçümü

Omurga ve kalçanın volumetrik kemik dansitesini ölçer, kortikal ve trabeküler kemiği ayrı ayrı analiz edebilir. Bazı seçilmiş vakalarda osteoporoz tanısına yardımcı olabilir. Postmenopozal kadında kalça ve vertebraların volumetrik olarak integral, trabeküler ve kortikal kemik yoğunluğunu ölçer ve kemik sağlığını belirlemede kullanılabilir. Erkekler için yeterli veri yoktur.

QCT ile elde edilen T skorlarının valide edilmemesi nedeniyle kırık riskini öngörememesi, daha pahalı bir yöntem olması ve yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle osteoporoz taramasında kullanılması bugün için önerilmemektedir.¹

Dünya Sağlık Örgütü, osteoporoz tanı kriterlerinde DXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluk değerlerini temel aldığından, osteoporoz taramasında diğer yöntemlerin kullanılması önerilmemektedir.^{1,2,3}

2.3.6 Vertebral Görüntüleme

Vertebral fraktürler sıklıkla asemptomatiktir ve tanı yıllarca gecikebilir. Osteoporotik vertebral fraktür saptandığında, kemik dansitesi olmadan bile osteoporoz tanısı konur ve bu bulgu başka kırıkları önlemek amacıyla farmakolojik tedaviye başlanmasını gerektirir. Vertebral kırıklar yaşlılarda çok yaygın olduğundan ve akut semptomlar yaratmadığından, vertebral görüntüleme yapılması gereklidir.^{1,13} Önceden tanınmamış vertebral kırık, tanısız sınıflamayı ve daha sonraki kırık tahmin hesaplamalarını ve tedavi kararlarını değiştirir.

Tek vertebra kırığı olması daha sonradan kalça kırığı riskini 5 kat, diğer kırık risklerini ise 2-3 kat artırır.¹

Vertebralateral torasik ve lomber vertebra direkt grafileri ile ya da çoğu modern DXA cihazında var olan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemi ile incelenmelidir. VFA, DXA ile aynı anda yapılabilen, T4'ten L4 vertebraya kadar olan kısımdaki deformiteleri tespit edebilen bir methoddur. Tablo 3'te vertebral görüntülemenin yapılmasının önerildiği hastalar bildirilmiştir. Vertebral görüntüleme yapıldıktan sonra boy kısalması, yeni gelişen sırt ağrısı ya da postür değişikliği saptanırsa görüntüleme tekrarlanmalıdır.^{1,14}

Tablo 3. Vertebra görüntüleme endikasyonları¹

Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.0 olan tüm >70 yaş kadınlar ve ≥ 80 yaş erkekler

Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru ≤ -1.5 olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler

Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkeklerde spesifik risk faktörleri varsa

Düşük travmalı kırık öyküsü

Boy kısalması (0 anki yaş ile 20 yaş arasındaki farkın 4 cm'den fazla olması)

Takipte saptanan boy kısalması (2 cm)

Yakın zamanda ya da halen glukokortikoid tedavi alınması

2.4 Biokimyasal Kemik Döngü Belirteçleri

Kemiğin rezorpsiyonu (yıkım) ve formasyonu (yapım) sırasında, kanda ve idrarda kemik yapım ya da yıkımı sırasında oluşan bazı maddelerin miktarları değişir; bu maddelere biyokimyasal kemik döngü belirteçleri denir. Bu maddelerin tayini yapılarak kemikteki rezorpsiyon ya da formasyonun durumu hakkında fikir sahibi olunur. Kemik döngü belirteçlerinin osteoporoz tanısında yeri yoktur.^{15,16} Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri KMY'den bağımsız olarak tedavi edilmemiş hastalarda kırıkları, kemik kayıp hızını, tedavinin 3-6 ayında tekrarlanarak, hastanın tedaviye uyumunu ve uygun kullanıp kullanmadığını saptamada, tedavi öncesi ve sonrasında KMY değişikliklerini, ilaca ara verilme ve tekrar başlama zamanını tayin etmede kullanılabilir.^{17,18}

Kemik yıkım belirteçleri: Serum Tip I kollajen C terminal telopeptid çapraz bağları (s-CTX), idrar N telopeptid (NTX)

Kemik yapım belirteçleri: Serum kemik spesifik alkalin fosfatazi (BSAP), osteokalsin (OC), serum prokollajen tip I N propeptid (s-PINP)

Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF)/ Enternasyonal Klinik Kimyagerler Federasyonu (IFCC) tedavinin etkinliğini değerlendirme ve kırık riskini belirlemede standardize edilmiş yöntemlerle ölçülme şartı ile kemik yapım belirteci olarak serum PINP, kemik yıkım belirteci olarak ise serum CTX ölçülmesini önermektedir.^{17,18}

Artmış biyokimyasal kemik belirteçleri KMY'den bağımsız olarak 2 kat artmışsa kırık riskini gösterir, fakat bu belirteçlerin ölçümünün bireysel kırık riskini belirlemede yeri henüz tam anlaşılmamıştır.¹⁹ Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri, kırık risk tayininde yardımcı olabilmeleri yanında tedavinin izlenmesinde de yardımcı olur.¹⁰

2.4.1 Kırık Riskinin Değerlendirmesi

Risk faktörlerinin tüm erişkinlerde, özellikle postmenopozal kadınlar, 50 yaşından büyük erkekler ve frajilite kırığı öyküsü olanlarda değerlendirilmesi önerilir.¹

Osteoporozu olan kişiler kırık için yüksek risklidir, ancak osteopeni (T skoru -1.0 ve -2.5 arasında) ya da düşük kemik kütlesi olanlarda da kırık riski rölatif olarak yüksektir. Her iki cinste de, kırıkların çoğu DXA ile osteoporoz tespit edilmeyen kişilerde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, kemik yoğunluğundan bağımsız olan aşağıda belirtilmiş olan risk faktörlerinin hastanın hikayesi ve fizik muayenesi ile belirlenmesi, kırığın öngörülmesi için önemlidir.

2.4.2 FRAX Risk Skoruması

Osteoporozlu hastada kırık riskinin değerlendirilmesi, tedaviyi yönlendirme açısından önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü çalışma grubu 2008 yılında tedavi almayan

kadın ya da erkekte kolayca elde edilebilen klinik risk faktörlerinin kullanımı ile 10 yıllık kalça kırık riski ya da majör osteoporotik kırık (kalça, vertebra, omuz ya da ön-kol) riskini öngören, kırık risk değerlendirme aracı olan (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) FRAX'ın kullanılmasını önermiştir. <https://www.shef.ac.uk/FRAX/> web adresinden FRAX değerlendirme aracına ücretsiz olarak ulaşılarak hastaların kırık riskleri değerlendirilebilir. Türkiye için adapte edilmiş olan FRAX değerlendirme aracına ise <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6> web adresinden ulaşılabilir.^{4,20,21,22}

Ancak, bu modelde bazı önemli kırık risk faktörlerinin göz önüne alınmaması, bazı faktörlerin ise sadece var olup olmadığı değerlendirmeye alınarak doz ve süre gibi etkilerin göz ardı edilmesi, kemik mineral yoğunluğu ölçümünde lomber vertebra ölçümlerinin dikkate alınmaması, kırık riskinin olduğundan daha fazla ya da daha az tahmin edilebilir olması gibi dezavantajlar bulunmaktadır. FRAX bilgisayar programı, önceden osteoporozla yönelik tedavi almamış olan postmenopozal kadın ve 40 yaşından yaşlı erkekte valide edilmiştir.²³

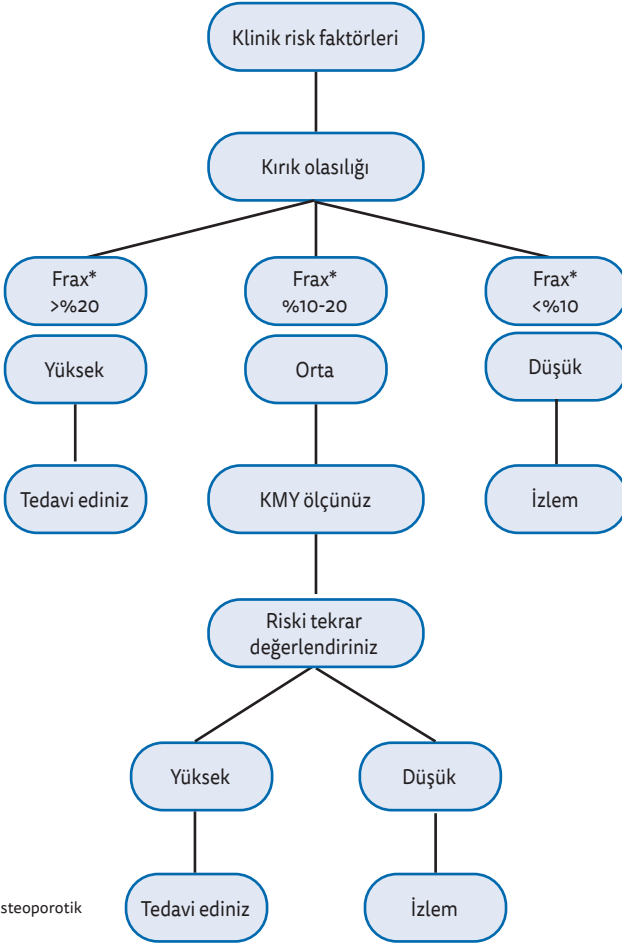
FRAX algoritmaları, 10 yıllık kırık olasılığını vermektedir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (klinik vertebra, önkol, kalça ya da omuz kırığı) geçirme olasılığını göstermektedir.

FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise tedaviye başlanması maliyet-etkin kabul edilmektedir.

FRAX ile elde edilen olasılık değeri kimin tedavi edileceği hakkında yönlendirici olabilmekle birlikte kesin bilgi vermez, farmakolojik tedavi kararı klinik yargı ile birlikte verilmelidir.²³

Tablo 4. FRAX aracında göz önüne alınan risk faktörleri

- Yaş
- Düşük beden kütle indeksi ($<20 \text{ kg/m}^2$)
- Cinsiyet
- Daha önceden osteoporotik kırığın olması (klinik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil)
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Sigara (halen içiyor olmak)
- Glukokortikoid kullanımı
- Romatoid artrit
- Alkol alımı (≥ 3 ünite/gün)
- Sekonder osteoporoz nedenleri (tip 1 diyabet, erişkinde osteogenezis imperfekta, uzun süre tedavisiz kalmış hipertiroidizm, hipogonadizm ya da erken menopoza (<40 yaş), kronik malnutrisyon ya da malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalığı)
- Femur boynu KMY

Şekil 1. Kırık riskinin değerlendirilmesinde önerilen algoritma²³

*Frax: frax majör osteoporotik kırık riski

DXA ile KMY Ölçümü - TEMD Önerileri

- Osteoporoz tanımı femur boynu, L1-4 vertebra, önkol DXA Kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine göre yapılmaktadır (Sınıf B).
- Diğer alanlardan (topuk vb.) yapılan ölçümlerin osteoporoz tanısında yeri yoktur. Femur ölçümleri yorumlanırken femur total ve femur boynu dikkate alınmalı, Ward alanı ve trochanter ölçümleri tanıda göz önünde bulundurulmamalıdır (Sınıf B).
- Vertebra ölçümleri yorumlanırken total (L1-L4) ya da en az iki vertebra kullanılmalı, tek vertebraya göre tanı konulmamalıdır (Sınıf B).

KMY Ölçüm Endikasyonları - TEMD Önerileri

- 65 yaş ve üzerindeki kadın ve 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde klinik risk faktörleri göz önüne alınmaksızın (Sınıf B).
- Daha genç postmenopozal, menopoza geçiş devresindeki ve 50-69 yaşlarındaki kırık için klinik risk faktörleri olan kadınlar (Sınıf B).
- 50 yaş sonrasında kırık geçiren erişkinler (Sınıf B).
- Düşük kemik kütlesi ya da kemik kaybı ile birlikte romatoid artrit gibi hastalıkları olan ya da glukokortikoid (günde >5 mg prednison ya da eşdeğeri olan ilaçların >3 ay) kullanılması gibi kemik kaybı yaratan durumlar (Sınıf C).

KMY Ölçüm ve Değerlendirme - TEMD Önerileri

- Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DXA yöntemi kullanılmalıdır (Sınıf B).
- DXA ölçümlerinde T skorunun -2.5 SD altında olması osteoporoz tanısını koydurur (Sınıf B).
- T skoru yalnızca postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır (Sınıf B).
- Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmalıdır. Buna göre Z skoru -2.0 SD ve altı ise "kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi", -2.0' nin SD üzerinde ise "kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden" bahsedilir (Sınıf B).
- Takipte, ölçümler tercihen aynı firmanın cihazı ile yapılmalıdır. Farklı cihazlarla yapılan ölçümlerde değerleri eşleştirme için bulunan sonuçlar cihazlar için önceden saptanmış katsayılar ile çarpılıp elde edilen rakam göz önüne alınmalıdır (Sınıf B).
- Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DXA ölçümlerinde T skorları değil, kemik mineral yoğunluk (g/cm^2) ölçümleri kıyaslanmalıdır (Sınıf B).
- Kemik dansitometresi
 - ✓ Tedavi almayan postmenopozal kadın ve 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir,
 - ✓ Tedavi altında olan hastalarda yılda bir
 - ✓ Sekonder osteoporozu olanlarda, glukokortikoid kullananlarda 6 ay ya da yılda bir bakılmalıdır (Sınıf B).
- DXA ölçümlerinde izah edilemeyen değişiklikler için endokrinoloji uzmanlarına danışılmalıdır.

Kemik Döngü Belirteçlerinin Kullanımı - TEMD Önerileri

- Standardize edilmiş yöntemlerle ölçülme şartı ile, Kemik yapım belirteçi olarak (s-PINP) Kemik yıkım belirteçi olarak (s-CTX) ölçümleri yapılmalıdır.
- Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri kırık risk tayininde ve tedavinin izlenmesinde yardımcı olurlar (Sınıf C).

Kaynaklar

1. Cosman F, Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381.
2. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:164.
3. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1033-1046.
4. Kanis JA (World Health Organisation Scientific Group). Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: WHO Scientific Technical Report. Sheffield, UK: WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, 2008
5. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11:75.
6. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802.
7. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19:399.
8. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 8:468-489.
9. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995; 98:24S.
10. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, *Endocrine Practice* Vol 16 Suppl 3, 2010.
11. Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992; 7:633.
12. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, et al.). Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286:2815.
13. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions - Adult. www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/ (Accessed on November 14, 2013).
14. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004; 183(4):949-958
15. Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med.* 1997;102:29-37.

16. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D (2014) Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol Assess (Winchester, England)* 18(11):1–206.
17. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A., Morris HA, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis *Clin Chem Lab Med* 2011;49(8):1271–1274.
18. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O et al (2011) Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 22:391–420.
19. Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis *Clinical Biochemistry* 2012 : 10.1016/j.clinbiochem. 2012.01.022
20. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res.* 2009;24:975–979.
21. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11:473–477.
22. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA; Turkish Osteoporosis Society. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos.* 2012;7:229–35.
23. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A (2008) Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 19:1395–1408.

3

Premenopozal Osteoporoz

Tanım

Kadınlarda menopoz öncesi görülen osteoporozdur.

3.1 Genel Bilgi

Osteoporoz her yaşta görülebilen bir hastalıktır. Premenopozal kadınlardaki düşük kemik kütlesi, düşük doruk kemik kütlesi nedeniyle, ya da doruk kemik kütlesi oluştuktan sonra meydana gelen kayıplarla ya da her ikisinin kombinasyonu ile oluşmaktadır. On sekiz yaşına kadar %90'ına ulaşılan doruk kemik kütlesine tam olarak 30 yaş civarında erişilmektedir. Çoğu kadında kemik kütlesi menopoza kadar sabit kalmakta, menopozdan itibaren yaşlanma ile birlikte, östrojen kaybı ile ilişkili olarak kemik mineral yoğunluğu azalmaya başlamaktadır.¹ Aile öyküsü, cinsiyet ve ırk, doruk kemik kütlesinin çoğunluğundan sorumlu iken, diyet ve egzersiz %25 oranında sorumludur. Doruk kemik kütlesi varyasyonları olguların %60-70'inde genetikdir.²

Premenopozal osteoporoz tanısı için, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile beraber fragilite kırığı (düşük enerjili kırık) ya da sekonder osteoporoz nedeni varlığı gerekmektedir.³

Premenopozal kadınların düşük kemik yoğunluk değerlerine sahip olması, yüksek kemik kırık riskini taşıdıklarını göstermemektedir.⁴ Premenopozal dönemde azalmış kemik kütlesi ile kırık arasındaki ilişki, postmenopozal kadınlarda olduğu kadar belirgin değildir.⁴ Bunun nedeni, postmenopozal kadınla kıyaslandığında, premenopozal bir kadının östrojeninin daha yüksek olması, daha büyük kas kütlesine, daha kalın kortekse, normal trabeküler bağlantılara, daha düşük kemik döngüsüne ve daha düşük düşme riskine sahip olmasıdır. Bu nedenlerle, düşük Z skoruna sahip bir kadında kısa süreli kemik kırık riski düşüktür. Başka risk faktörleri de eklenirse bu risk artabilir.

KMY ile tanıda Z skoru kullanılmalıdır. Osteopeni ya da osteoporoz tanımlaması kullanılmamaktadır; Z skoru -2 ya da daha düşük olanlar "yaşı için beklenenden daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip" olarak yorumlanırken, bu değerden yüksek olanlar "yaşı için beklenen kemik yoğunluk değerine sahip" olarak değerlendirilirler.^{5,6}

3.2 Premenopozal Osteoporoz Nedenleri

Premenopozal osteoporoz değerlendirilirken, ilk olarak sekonder osteoporoz nedenlerinin araştırılması ve dışlanması gerekir (Tablo 1). Olguların %50'den fazlasında sekonder bir neden bulunmaktadır. Gebelik ve erken postpartum dönem söz konusu ise gebelik ile ilişkili osteoporoz akla gelmelidir. Bunların dışındakiler idiyopatik osteoporoz olgularıdır.^{7,8}

Geniş araştırmalar sonunda sekonder bir neden bulunamayan kadınlarda idiyopatik osteoporoz olduğu kabul edilir. Bu terim mevcut klavuzlara göre yalnızca düşük travmalı kırık öyküsü olanlar için uygun olup, kırık öyküsü olmayan düşük KMY'li olgular için geçerli değildir.⁹

Tablo 1. Premenopozal Kadınlarda Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Endokrin Hastalıklar: Cushing sendromu, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, hipogonadizm, GH eksikliği, panhipopituitarizm, anoreksiya nervoza
Gastrointestinal Hastalıklar: Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, malabsorbsiyon sendromları, karaciğer hastalıkları, intestinal rezeksiyon.
Hematolojik Hastalıklar: Amiloidoz, lösemi, lenfoma, multipl myeloma, hemokromatoz, orak hücreli anemi, talasemi, sistemik mastositosis.
Bağ dokusu Hastalıkları: Osteogenesis imperfekta, Marfan sendromu, Ehlers-Danlos sendromu. Kronik İnflamatuvar Hastalıklar: Romatoid artrit, sistemik lupus eritomatosis, ankilozan spondilit Organ transplantasyonu: Kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, kemik iliği vb.
Farmakolojik ve Toksik Ajanlar: Glukokortikoidler, immün supresanlar, anti epileptik ilaçlar, heparin, LHRH analogları, kemoterapötikler, aromataz inhibitörleri, tiazolidindionlar, lityum.
Yaşam Tarzı: Aşırı egzersiz (sporcular), sigara, alkol.
Nadir Kemik Hastalıkları: Gaucher hastalığı, Fanconi sendromu

3.3 Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Premenopozal kadınlarda rutin olarak KMY taraması önerilmemektedir. Frajilite kırığı öyküsü ya da sekonder osteoporoz nedenlerinden birinin varlığında KMY taraması önerilmektedir.⁷ KMY değerlendirmesinde Z skorları dikkate alınmalıdır. Premenopozal kadınlarda Z skoru $< -2,0$ SD ise metabolik kemik hastalığı açısından değerlendirilmelidir. Düşük KMY değerine sahip premenopozal kadınlardaki kırık riski, düşük KMY değerine sahip daha yaşlı kadınlardakinden daha düşüktür.⁴ Çünkü postmenopozal kadınla kıyaslandığında, premenopozal bir kadının östrojeni yeterli olup, daha büyük kas kütlelerine, daha kalın kortekse, normal trabeküler bağlantılara, daha düşük kemik döngüsüne ve daha düşük düşme riskine sahiptir. Bu nedenlerle düşük Z skoruna sahip bir kadında kısa süreli kemik kırık riski düşüktür. Başka risk faktörleri de eklenirse bu risk artabilir.

Premenopozal Z skoru beklenenden düşük olan kadınlar değerlendirilirken ilk olarak sekonder osteoporoz nedenlerinin araştırılması ve dışlanması gerekir. Eğer gebe ya da erken postpartum dönemde ise gebelikle ilişkili osteoporoz akla gelmelidir.

Premenopozal kadınlarda KMY'nin düşük olması (Z skoru ≤ -2), kemik kaybı ve osteoporozun sekonder nedenlerini araştırmayı gerekli kılar. Çoğu hastada dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye, sekonder nedene ilişkin bir ipucu yakalanabilir. Aile öyküsü, önceki kırıklar, menarş yaşı, amenore ya da premenopozal östrojen eksikliği göstergesi olması açısından oligomenore varlığı, gebelik ve laktasyon süresi, diyet, egzersiz durumu, Çölyak hastalığı ve malabsorbsiyon açısından gastrointestinal semptomların varlığı, böbrek taşı öyküsü, yaşam tarzı, ilaçlar ve ilaç dışı doğal ya da sentetik destek ürünleri dikkatle sorgulanmalıdır. Fizik muayenede Cushing sendromu, tirotoksikoz, kifoz (vertebra kırıklarının tahmin edilmesi için), mavi sklera, deri hiperelastisitesi ya da bağ dokusu hastalığını düşündüren eklem sorunları araştırılmalıdır.^{7,8}

3.4 Laboratuvar

Premenopozal osteoporotik kadınlarda (fajilite kırığı ve/ya da KMY Z skoru $-2,0$ SD'den daha düşük olan hastalar) ilk laboratuvar değerlendirmesi şu parametreleri içermelidir: Kalsiyum, fosfor, iPTH, 25(OH)D, ALT, ALP, kreatinin, tam kan sayımı, FSH. Klinik şüpheye göre de, sekonder osteoporoz nedenlerine yönelik tetkikler planlanmalıdır (Tablo 1). Gerekirse, nedene yönelik olarak sedimantasyon hızı, PRL, kortizol, LDH, β_2 mikroglobulin, antiigliadin antikor, IGF-1 istenebilir. Kemik döngü- sünün biyokimyasal belirteçleri yararlı olabilir. Çok nadiren osteomalaziyi dışlamak için kemik biyopsisi gerekebilir.^{7,8}

3.5 Genç Kadınlarda Osteoporozun Önlenmesi

18-50 yaş arası kadınların günde 1000 mg kalsiyum ve 800-1500 IU D vitamini alması önerilmektedir.¹⁰ Diğer yaşam tarzı önerileri, düzenli yük bindiren egzersizlerin yapılması (yürüyüş gibi), sigara alkol tüketiminden kaçınılması ve kafein tüketiminin sınırlandırılmasıdır.²

3.6 Premenopozal Kadında Osteoporoz Tedavisi

3.6.1 Genel Önlemler

Düşük travmalı ya da travmasız kırıkları olan ve KMY'de Z skoru $-2,0$ SD'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 azaltılması, 1000 mg kalsiyum ve 800-1500 IU D vitamini almasını vitamini alımı gibi yaşam tarzı ile ilgili genel ted- birler alınmalıdır.^{2,9}

3.6.2 Farmakolojik Tedaviler

3.6.2.1 Sekonder nedenlere yönelik tedavi

Sekonder nedenler saptanmışsa, bu durumu düzeltmeye yönelik uygun tedaviler uygulanmalıdır.

Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) bu hastalarda kemikteki östrojen etkisini bloke etmekte ve kemik kaybına yol açmaktadır. Bu nedenle kullanılması önerilmemektedir.^{2,7,9}

3.6.2.2 Antirezorptif tedavi seçenekleri

3.6.2.2.1 Bisfosfonatlar: Alendronat ve Risedronat

Bisfosfonatların premenopozal osteoporozda kullanımı ile ilgili az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.¹¹

Fertil kadınlarda antirezorptif bisfosfonat kullanımı konusunda son derece dikkatli olunmalıdır. Bunlar kemikte yıllarca birikebildiğinden, ilerleyen yıllarda gebelik planlayacak kadınlarda kullanılmamalıdır.⁹ Bisfosfonatların plasentayı geçebilecekleri de unutulmamalıdır. Bu ajanların insan fetusuna etkileri bilinmemekle beraber, iskelet mineralizasyonunda sorunlar yaratabileceğinden, zorunlu durumlarda kullanılmak üzere saklanmalıdır. Kullanımının zorunlu olduğu durumlarda, hastaya teratojenik etkiler ile ilgili bilgi verilmesinin gerekliliği akılda tutulmalıdır.^{2,9}

3.6.2.2.2 Denosumab

Denosumab kullanımının bu gruptaki etkinliği bilinmemektedir.⁹

3.6.2.3 Parathormon analogları

3.6.2.3.1 Teriparatid

Teriparatidin bu grup hastalarda kullanımı ile yeterli veri bulunmamakla birlikte, GnRH'a bağlı amenore, idiyopatik osteoporoz, gebelik ve laktasyonla ilişkili kırıklarda ve glukokortikoidlere bağlı osteoporozda başarılı sonuçlar alınmıştır. Teriparatid halihazırda glukokortikoid kaynaklı osteoporozu olan premenopozal kadınların tedavisi için onaylanmıştır. Ancak çalışmalar kırık riskinin azalmasını belgeleyecek kadar güçlü değildir.¹²

Genç kadınlarda uzun dönem etkinliği bilinmediği için bu ilaç çok yüksek riskli ya da tekrarlayan kırığı olan olgulara saklanmalıdır.⁹ İlacın büyüme sırasında kullanımı kontrendike olduğu için, 25 yaşın altındaki genç kadınlarda teriparatid tedavisinden önce epifizlerin kapalı olduğu kanıtlanmalıdır.^{9,13}

3.6.2.3.2 Abaloparatide:

(PTH-related protein [PTHrP] analog)

Premenopozal kadınlarda etkinliği ve güvenirliliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

3.7 Takip

Bu hastaların izleminde, KMY azalmasının durdurulması kriter olarak alınmalı ve bu sağlanana kadar tedavi devam ettirilmelidir.

DXA takipleri 1-2 yıl aralıklarla yapılabilir. KMY azalması durdurulduğunda, başka tedavilere gerek kalmaz. Başka risk faktörleri eklenmedikçe takip DXA çekimlerine de gerek yoktur.

Premenopozal Kadınlarda Osteoporoz Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Premenopozal kadınlarda düşük KMY'nin kırık riski ile ilişkisi postmenopozal kadınlardaki kadar kuvvetli değildir (Sınıf D).
- Premenopozal kadınlarda KMY değerlendirmesinde Z skoru kullanılmalıdır (Sınıf D).
- Premenopozal osteoporoz tanısı sadece dansitometri ile konulmamalıdır. KMY düşüklüğüne düşük travmalı kırık ya da sekonder osteoporoz nedeni olan bir hastalık da eşlik etmelidir (Sınıf D).
- Olguların %50'sinden fazlası sekonder nedenlidir. Sekonder bir neden bulunamadıysa, idiopatik osteoporoz olarak kabul edilir (Sınıf D).
- Tedaviye başlama açısından yeterli çalışma ve kılavuz önerisi bulunmamaktadır. Bu yüzden tedavi olguya göre bireyselleştirilmelidir.
- Osteoporozu önleme için tüm premenopozal kadınlara temel önerilerde bulunulmalıdır. Sigara kesilmeli, alkol ve kafein tüketimi sınırlandırılmalı, yer çekimine karşı egzersiz teşvik edilmelidir. Günde 800-1500 IU ünite D vitamini ve 1000 mg kalsiyum alımı sağlanmalıdır (Sınıf A).
- Önce sekonder nedenler araştırılmalı; varsa tedavi edilmelidir.
- Premenopozal kadınlarda devam eden kemik kaybı ya da tekrarlayan düşük travmalı kırıklar olmadıkça farmakolojik tedavi düşünülmemelidir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Riggs BL, Melton LJ III: Involutional osteoporosis. N Engl J Med 1986; 314:1676-1686.
2. McLendon AN, Woodis CB. A Review of Osteoporosis Management in Younger Premenopausal Women. Women's Health. 2014;13(73):59-77.
3. Cohen A, Fleischer J, Freeby MJ, McMahan DJ, Irani D, Shane E. Clinical Characteristics and Medication Use among Premenopausal Women with Osteoporosis and Low BMD: The Experience of an Osteoporosis Referral Center. J Womens Health. 2009; 18(1): 79-84.

4. Lewiecki EM, Kendler DL, Kiebzak GM, et al. Special report on the official positions of the International Society For Clinical Densitometry. *Osteoporosis Int.* 2004;15:779-784.
5. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF et al. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994; 15:551-5. 6-Rubin MR, Schussheim DH, Kulak CAM, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16: 526-33.
7. Cohen A, Shane E. Treatment of Premenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Mar;6(1):39-46.
8. Martínez-Morillo M, Grados D, Holgado S. Premenopausal Osteoporosis: How to Treat? *Reumatol Clin.* 2012;8(2):93-97.
9. Cohen A and Shane E. Evaluation and Management of the Premenopausal Woman with Low BMD. *Curr Osteoporos Rep.* 2013 Dec; 11(4): 276-285.
10. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. Accessed March 2014.
11. Homik J, Cranney A, Shea B et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane database Syst Rev* 2000; CD001347.
12. Becker CB, Cohen A. Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis. *Uptodate.* Topic 2060. Version 20.0
13. Abraham A, Cohen A, Shane E. Premenopausal Bone Health: Osteoporosis in Premenopausal Women. *Clin Obstet Gynecol.* 2013 Dec; 56(4): 722-729.

4

Postmenopozal Osteoporoz

Tanım

Kadınlarda postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı gelişen osteoporozdur.

4.1 Genel Bilgiler

Osteoporoz vakalarının %80'ini kadınlar oluşturur ve bunların çoğu postmenopozal dönemdedir. Elli yaşındaki bir beyaz erkekte kırık gelişme riski %13 iken, beyaz ırktan bir kadında kırık gelişme riski %39'dur.¹ Elli yaşında bir kadının osteoporozu bağlı kırık geliştirme riski meme, over ve endometrium kanseri geliştirme riskinden daha fazladır. Kadınlarda perimenopozal dönemde ve postmenopozal dönemde gelişen hormonal değişiklikler, hızlanmış kemik kaybına yol açar. Kemik döngü hızı ve kemik kitle kaybı son âdet döneminden 3-5 yıl önce hızlanır ve 3-5 yıl sonra yavaşlar. Bu dönemde yıllık kemik kaybı %1, menopoza geçiş döneminin tümünde %10 civarındadır.¹

Kırık postmenopozal osteoporozun tek önemli bulgusudur. Kırıklar kemik yoğunluğunun düşük olduğu alanlarda düşme veya travma ile tetiklenerek oluşur. Vertebral kompresyon kırıkları, düşme veya travma olmaksızın günlük aktiviteler sırasında da gelişebilir. Kalça kırıkları en ciddi komplikasyonudur. Kalça kırığı geçiren kadınlarda ilk iki yılda mortalite %12-20 olarak rapor edilmektedir.^{1,2}

4.2 Klinik Değerlendirme

Ayrıntılı bir öykü alınmalı ve fizik inceleme yapılmalıdır. Boy ve kilo mutlaka ölçül-melidir. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma kırık riskinin artması ile ilişkilidir.^{3,4} Osteoporozu bağlı kırıklar en sık vertebra, kalça ve distal radiusta görülür. Vertebra kırıkları kifoz, bel ağrısı ve postür bozukluklarına yol açabilir.³

4.3 Laboratuvar Değerlendirme

Yapılacak testler, hastalığın şiddeti, hastanın tanı sırasındaki yaşı ve kırık bulunup bulunmamasına göre değişebilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu veya frajilite

Tablo 1. Postmenopozal kadınlarda düşük KMY ve/veya artmış kırık riski yaratan etkenler³⁻⁵

- Geçirilmiş fragilite kırığı
- Üç aydan uzun süre ≥ 5 mg/gün prednisolon veya eşdeğeri glukokortikoid kullanımı
- Sigara
- Fazla alkol tüketimi
- Düşük vücut kütle indeksi (< 20 kg/m²) veya majör kilo kaybı
- Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü
- Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü
- Direkt grafilerde kırık varlığı

kırığı olan hastalarda öncelikli olarak yapılması gereken laboratuvar incelemeleri şunlardır:

İlk incelemelerde tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, PTH, 25(OH)D vitamini, ALT, ALP, kreatinin, total protein, albumin, TSH, FSH ölçülmelidir. Postmenopozal osteoporozu olan kadında ilave olarak Z skorları < -2.0 SD olan hastalar, yakın dönemde bir veya daha fazla kırık geçirmiş olan hastalarda sekonder nedenler araştırılmalıdır.^{3,4,6,7}

4.4 Tanı

Postmenopozal dönemde osteoporoz tanısı, kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ve/veya majör travma olmaksızın oluşan vertebra veya kalça kırığı varlığı ile belirlenir. Postmenopozal kadınlarda osteoporoz tanısı, DXA ile ölçülen kemik mineral yoğunluğu ölçümlerindeki T skoru değeri ile belirlenir.³

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı¹

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında veya üzerinde olmak	-1.0 ve üzeri
Düşük kemik kitlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD veya daha fazla altında olmak	-2.5 veya daha düşük
Ciddi veya yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD veya daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2.5 veya daha düşük ve bir veya daha çok kırık

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

4.5 KMY Taraması

Altmış beş yaş ve üzeri postmenopozal kadınlar ek risk faktörü aranmaksızın KMY ile değerlendirilmelidir. Altmış beş yaşından genç postmenopozal kadınlar aşağıdaki risk faktörlerinin en az bir tanesinin bulunması halinde KMY ile değerlendirilmelidir.^{1,3,4}

Yaşam tarzı ile ilgili risk faktörleri

- Düşük kalsiyum alımı, D vitamini eksikliği, yüksek kafein tüketimi, yüksek tuz tüketimi, alkol (>20 gr/gün), sigara, yetersiz fizik aktivite
- Sekonder osteoporoz ile ilgili risk faktörü bulunanlar
- Vücut kütle indeksi <20 veya vücut ağırlığı 57.7 kg'dan az olanlar
- Frajilite kırığı öyküsü olanlar
- Beş yıl içerisinde 4 cm'den fazla boy kısalması olanlar
- Üçten fazla doğum yapmış veya 1 yıldan fazla emzirme süresi olanlar

Vertebra kırığı varlığı kemik mineral yoğunluğu olmadan da osteoporoz varlığını ve tedavi gerekliliğini gösterir. Vertebra kırıklarının saptamanın en basit yolu radyolojik görüntülemidir.

Vertebra görüntülemesi endikasyonları:^{4,8,9}

- Vertebra, kalça veya femur boynu KMY T skoru ≤ -1.0 olan 70 yaş ve üzeri kadınlar
- Vertebra, kalça veya femur boynu KMY T skoru ≤ -1.5 olan 65-69 yaşındaki kadınlar
- 50 yaş ve üzerindeki, spesifik risk faktörlerini taşıyan postmenopozal kadınlar
 - 50 yaş ve üzerinde düşük travmalı fraktür
 - Boyda 4 cm veya daha fazla kısalma öyküsü
 - Takiplerde boyda 2 cm veya daha fazla kısalma
 - Yakın dönemde veya halihazırda glukokortikoid kullanımı

Kırık riski FRAX bilgisayar programı aracılığıyla değerlendirilir. FRAX algoritmaları, 10 yıllık kırık olasılığını vermektedir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık geçirme olasılığını göstermektedir (klinik vertebra, önkol, kalça veya omuz kırığı). Majör kırık riski %20 ve /veya kalça kırığı riski %3 üzerinde olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilir.^{1,3}

4.6 Tedavi

Tedavinin amacı kemik gücünü arttırarak kırıkları önlemek, fizik kapasiteyi maksimumda tutmak, kırık ve iskelet deformitesine bağlı semptomları, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır.¹

4.6.1 Farmakolojik Olmayan Tedavi

4.6.1.1 Egzersiz

Egzersiz kemik kütlelerinin korunmasında etkilidir. Kırıkların önlenmesi ve düşme riskinin azaltılması için düzenli ağırlık taşıyıcı ve kas güçlendirici egzersiz yapılması önerilir. Yerçekimine karşı yapılan egzersizler ağırlık taşıyıcı egzersiz olarak tanımlanır. Osteoporozlu kadınların, hekimler tarafından kontrendikasyon belirtilmediği sürece, haftada 3 kez en az 30 dk. kadar yürüyüş yapmaları ve düzenli olarak mümkünse her gün birkaç dakika sırt ve postür egzersizleri yapmaları önerilir.^{3,10} Ağırlık taşıyıcı egzersizler olarak yürümenin yanısıra, dans, merdiven çıkma, ağırlık kaldırma ve tenis gibi aktiviteler de yapılabilir. Kas güçlendirici egzersizler, yoga, pilates gibi denge, direnç ve postür egzersizlerini içerir.³ Yerçekimine karşı yapılmadığından, yüzmenin kemikler üzerine olumlu etkisi yoktur.

4.6.1.2 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. Sigaranın kesilmesi zorunludur.^{3,10,11}

4.6.1.3 Alkol alımının sınırlanması

Günlük alkol alımının günde 3 birim (1 birim 8 gr alkole denk gelmektedir) veya daha fazla olması kemik sağlığını olumsuz etkilemekte, düşme riskini arttırmaktadır. Kadınlarda günlük alkol alımı 20 gr üzerinde olmamalıdır.^{3,4}

4.6.1.4 Düşme riskinin azaltılması

Düşme için majör risk faktörleri: banyoda tutunma aparatlarının olmaması, halılar, basamaklar, eşikler, uygunsuz terlik, ortamın yetersiz aydınlatılması, yaş, cinsiyet, ajitasyon, aritmi, dehidratasyon, depresyon, mobilitenin az olması, kötü beslenme, ilaçlar, görme bozukluğu, önceki düşmeler, zeminde kablo, oyuncak olması, mental kapasitenin azalması, inkontinans, vitamin D eksikliği, kifoz, denge bozukluğu, düşmekten korkma ve kas güçsüzlüğüdür.

Yukarıdaki risk faktörlerinin ortadan kaldırılması düşme riskinin azaltılması için önemlidir. Vitamin D düzeyinin optimal sınırlarda tutulması, görmenin ve işitmenin düzeltilmesi, nörolojik problemlerin değerlendirilmesi, yaşam ortamının güvenli hale getirilmesi, yürümeye yardımcı aletlerin, kalça koruyucularının kullanılması düşme riskini azaltır.^{1,3,10}

4.6.1.5 Yeterli kalsiyum alınmasının sağlanması

Postmenopozal dönemde 1200 mg kalsiyum alınması önerilir. 1200-1500 mg'dan fazla kalsiyum alımı kemik direncinde ek kazanım sağladığına ilişkin yeterli veri olmamasının yanısıra, böbrek taşı, kardiyovasküler hastalık ve inme riskini artırabilmektedir. Günlük gereksinim, öncelikle beslenme yoluyla sağlanmalıdır. Erişkinlerde ortalama diyet yoluyla kalsiyum alımı 700-800 mg civarındadır. Beslenme yoluyla yeterli kalsiyum alımı sağlanamazsa ek kalsiyum verilmelidir.^{1,3,10,11} (Bakınız Bölüm 11, Nonfarmakolojik tedavi).

4.6.1.6 Yeterli vitamin D alımının sağlanması

Beslenme yoluyla D vitamini alımı yetersizdir. Postmenopozal kadınlar günde 800-1200 Ü D vitamini desteği almalıdır.⁴ Serum 25(OH)D düzeylerinin 20 ng/ml'nin üzerinde olması hedeflenmelidir. Vitamin D desteği vitamin D2 (ergokalsiferol) veya vitamin D3 (kolekalsiferol) şeklinde yapılabilir. Malabsorbsiyonu veya diğer intestinal hastalıkları olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, vitamin D'nin metabolizmasını hızlandıran ilaçları kullananlar, kapalı ortamlar veya bakımevlerinde yaşayanlar, kronik hastalığı olan ve yeterli gün ışığı görmeyenler, çok koyu cilt rengine sahip olanlar ve obezler, vitamin D eksikliği için daha fazla risk taşırlar. Bu hastalar, genel önerilerin üzerinde D vitaminine gereksinim duyabilirler.

Diet: Protein alımının kemik yoğunluğu üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarında yüksek protein alımı kalça kırık riskinde azalma ve kemik kaybında azalma ile ilişkili bulunurken bazı çalışmalarda ise kemik rezorpsiyonu ve kalsiyum atılımını artırdığı görülmüştür.^{12,13}

4.6.2 Farmakolojik Tedavi

Elli yaş ve üzerindeki postmenopozal kadınlarda, aşağıdaki durumların varlığında farmakolojik tedavi düşünülmelidir:¹

- Frajilite kırığı, kalça veya vertebra kırığı (klinik veya görüntüleme ile saptanan)
- Femur boynu, total kalça veya lomber vertebrada T skoru ≤ -2.5 SD
- Düşük kemik kütlesi (femur boynu veya vertebrada T skorunun -1 SD ile -2.5 SD arasında olması) ve FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq 3\%$ veya 10 yıllık osteoporoz ile ilişkili kırık riskinin $\geq 20\%$ olması veya ek risk etkeni bulunması.¹

Yüksek kırık riski olan postmenopozal kadınlarda (örneğin T score ≤ -3.5 ve frajilite kırığı yoksa; T score ≤ -2.5 ve frajilite kırığı, ciddi ya da multiple vertebra fraktürü olan) anabolik ajanlar (teriparatide, abaloparatide, romosozumab) ön planda tercih edilebilir.

4.6.2.1 Bisfosfonatlar

Kırık olmayan vakalarda oral bisfosfonatlar öncelikli tercih edilebilir. Tekrarlayan kırığı olanlarda i.v. bisfosfonatlar kullanılabilir. Bisfosfonatlar, postmenopozal osteoporozun tedavisinde ilk basamak ilaçlar olarak önerilir. Vertebra kırıklarının ve kalça kırığı da dahil olmak üzere vertebra dışı kırıkların önlenmesinde etkinlikleri kanıtlanmıştır (bakınız Bölüm 11). Henüz bisfosfonatların ne kadar sürdürülebileceği konusunda bir görüş birliği olmamakla birlikte, düşük-orta riskli hastalarda oral bisfosfonat alanlar da 5 yıldan ve iv bisfosfonat tedavisinden 3 yıl sonra tedavinin kesilerek 1-2 yıl süre ile ilaç tatili yapılması uygun bir yaklaşımdır. Bu süre zarfında ilacın kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski üzerindeki etkileri devam eder.İlaç tatilinden 2-4 yıl sonra kırık riski tekrar değerlendirilmeli ve gerekirse tekrar tedaviye başlanmalıdır. Ancak, yüksek kırık riski taşıyan hastalarda tedavi 10 yıla kadar sürdürülebilir.^{1,5,11,14}

Gastrointestinal sistemde cerrahi anastomozu olan bariatrik cerrahi tiplerinde (örneğin Roux en Y gastrik bypass) oral bifosfanatların kullanımından kaçınılmalıdır.

4.6.2.3 **Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM)**

Vertebra dışı kırıklar üzerine etkisi gösterilememiştir. Bu grupta bulunan ilaçlar; raloksifen ve bazedoxifen dir. Raloksifen aynı zamanda meme kanseri riskini azaltabilir ve endometriyum hiperplazisi veya vajinal kanamaya neden olmaz, ancak venöz tromboemboli riskini artırır. Kırığı olmayan, bisfosfonatları tolere edemeyen veya bisfosfonatlar için kontrendikasyonu bulunan ve invaziv meme kanseri riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda osteoporozun tedavisinde bir seçenek olabilir. Fertil çağıdaki kadınlar, tromboemboli riski olanlar ve raloksifene aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.¹

4.6.2.4 **Hormon replasman tedavisi (HRT)**

Osteoporoz tedavisinde bir seçenek değildir. Osteoporoz dışı endikasyonlar nedeniyle alanlarda antiosteoporotik olarak da devam edilebilir. Antirezorptif tedavi endikasyonu olup, bu ilaçların tolere edilememesi de HRT endikasyonudur. Tedavinin en düşük etkin dozda yapılarak, en fazla 2 yılda kesilmesi önerilir.^{1,7,8}

4.6.2.5 **Parathormon 1-34 (Teriparatid) Parathormon ilişkili protein analogu (Abaloparatid)**

Kırıklarla seyreden ciddi osteoporoz olguları için tercih edilmesi önerilir. Tedaviye başlanmadan önce serum kalsiyum, parathormon ve 25(OH)D vitamini düzeylerinin ölçülmesi uygundur^{6,14,15} (bakınız Bölüm 11).

4.6.2.6 **Stronsiyum ranelat**

Frajilite fraktürü olmayan ve bisfosfonat ve denosumab kullanamayan postmenopozal kadınlarda ikinci veya üçüncü basamak olarak kullanılabilir.^{1,3,4,14}

4.6.2.7 **Kalsitonin**

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.⁴

4.6.2.8 **Denosumab**

Osteoporotik kırık riski yüksek olan postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, alternatif bir başlangıç tedavisi olarak denosumab kullanılması önerilmektedir. Denosumabın postmenopozal kadınlarda vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azalttığı ve vertebra, kalça ve önkol kemik yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir. Her 6 ayda bir subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Denosumab'ın kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki etkileri ilaç zamanında alınmazsa 6 ay sonra tersine döner. Bu yüzden bu ajanla tedavi sırasında ilaç tatili veya tedavi kesintisi tavsiye edilmez. Denosumab alan osteoporozlu postmenopozal kadınlarda, kırık riskinin tedaviden 5-10 yıl sonra yeniden değerlendirilmesini ve kırık riski yüksek olarak devam eden kadınların ya denosumab tedavisine devam etmesi ya da diğer ilaçlarla tedavi edilmesi önerilmektedir. Postmenopozal osteoporozda denosumabın 10 yıllık etkinlik ve güvenilirlik verisi bulunmaktadır. Osteoporozu olan ve denosumab alan postmenopozal kadınlarda,

takip eden bir antirezorptif (örn., bifosfonat, hormon tedavisi veya selektif östrojen reseptör modülatörü) veya başka bir tedavi uygulanmadan denosumab uygulaması geciktirilmemeli veya durdurulmamalıdır. Böylece hızlı kemik mineral yoğunluğu kaybı ve kırık riskinde artış önlenilecektir. Tedavi öncesinde hipokalseminin düzeltilmesi gerekir. Selülit gibi ciddi cilt enfeksiyonu riskini arttırabilir. Dermatit, döküntüler ve ekzema bildirilmiştir^{1,3,14,16,17} (bakınız Bölüm 11).

4.6.2.9 Romosozumab (Monoklonal Anti-sklerostin Analogu)

Sklerostin osteositlerde üretilir ve kemik yapımını inhibe eder. Romosozumab sklerostini inhibe eder, osteoblast fonksiyonları ve kemik yoğunluğunu iyileştirir, kırık riskini azaltır.¹⁸ Anabolik bir ajan olarak FDA 2019 da osteoporoz tedavisinde onaylamıştır. Çok yüksek kırık riskli postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda (düşük T-skoru < -2.5 ve kırıkları olan) veya çoklu vertebra kırığı olanlarda, vertebral, non-vertebral ve kalça kırık riskinin azaltılması için romosozumab tedavisi önerilmektedir. Romosozumab, çoklu vertebra kırığı veya kalça kırığı olan ve osteoporotik aralıkta KMY olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. Bu ajan, antirezorptif tedavileri başarısız olan kişilerde de düşünülebilir. Romosozumab osteoporoz tedavisinde başlangıç tedavisi olarak önerilmez. Multiple frajilite kırığı olan ya da diğer osteoporoz tedavilerini tolere edemeyen ya da tedavi başarısızlığı olan hastalara verilir. Subkutan olarak ayda bir 210 mg yapılır ve 12 ay boyunca verilir. Yan etki olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu bildirilmemiştir. Miyokard enfaktüsü (MI) veya inme anamnezi olan ya da MI ve inme için artmış riski olan kadınlarda romosozumab kullanımı önerilmemektedir.¹⁹ Romosozumab tedavisi sonrası antirezorbtif tedavi ile devam edilmelidir.

4.7 Tedavinin İzlenmesi

Tedaviye yanıt, 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 hastanın takiplerinde kemik mineral yoğunluğunda bu değerden daha fazla bir düşme olması, katkıda bulunabilecek gastrointestinal 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.^{3,8,14}

Tedaviye başlandıktan sonra KMY vertebra ve kalçadan DXA ölçümü ile izlenmelidir. Tedavi almayan postmenopozal kadınlarda 2 yılda bir, tedavi altında olan hastalarda yılda bir, teriparatid tedavisi alan hastalarda 6 ayda bir kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Eğer KMY stabil veya düzleme 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.

Yıllık boy ölçümleri yapılmalı, takip sırasında 2 cm veya daha fazla boy kısalması olanlarda vertebral görüntüleme yapılmalıdır.^{3,8,14} Tedaviye başlanmasından 3-5 yıl sonra ayrıntılı bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

4.7.1 KMY'de Azalma

KMY'deki azalma $<5\%$ ise kullandığı ilaç ve doğru kullanımı teyit edilmeli, elle tutulan katkıda bulunan faktör yoksa aynı tedaviye devam edilip, iki yıl sonra KMD tekrarlanması önerilmektedir.

KMY'deki azalma $\geq 5\%$ ise, oral bifosfanat alıyorsa iv bifosfanata değiştirilmeli, diğer alternatif tedavilerden denosumab, teriparatid, abaloparatide, ya da romosozumaba değiştirilmesi önerilmektedir.

Bisfosfonat alırken kırık olursa ciddi osteoporozu olanlarda (T-skoru ≤ -2.5 ve en az bir fragilite kırığı olan) anabolik bir ajana geçmek iyi bir seçenektir.

Postmenopozal Osteoporoz Tanısı - TEMD Önerileri

- Tüm 65 yaş ve üzerindeki kadınlar ve en az bir risk faktörü taşıyan 65 yaşından genç postmenopozal kadınlar kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile değerlendirilmelidir (Sınıf B).
- Ölçüm yöntemi olarak DXA tercih edilmeli, özellikle vertebra ve kalçadan ölçüm yapılmalıdır (Sınıf B). Teknik açıdan aksiyel ölçüm mümkün değilse, önköl ölçümü kullanılabilir.
- Kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin osteoporoz tanısında yeri yoktur (Sınıf C).
- Bazal kemik yoğunluğu ölçümleri normal sınırlarda olup risk etkeni olmayan kadınlarda KMY en erken 2 yıl sonra değerlendirilebilir (Sınıf B).
- Osteoporoz tedavisi almamış postmenopozal kadınlar kırık riski açısından FRAX programı ile değerlendirilmelidir (Sınıf A).
- Osteoporozlu tüm postmenopozal kadınlar günde 1200 mg kalsiyum ve 800-1500 Ü vitamin D almalıdır (Sınıf B).
- Egzersiz yapılmalı, sigara ve yoğun alkol alımı kesilmelidir (Sınıf B).
- Osteoporoz tanısı almış (T skoru ≤ -2.5 SD) veya fragilite fraktürü olan tüm kadınlar yaşam tarzı değişimlerine ek olarak farmakolojik bir ajanla tedavi edilmelidir (Sınıf A).
- Osteopenisi olan (T skoru -1.0 SD ile -2.5 SD arası) olan, 10 yıllık kalça kırığı riski $>3\%$, 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski $>20\%$ olan hastalar farmakolojik ajanlarla tedavi edilmelidir (Sınıf B).
- Postmenopozal osteoporozlu hastalarda, bisfosfonatlar veya denosumab ilk basamak tedavi olarak seçilmelidir (Sınıf A).
- Oral bisfosfonatları tolere edemeyen veya ilaç kullanımı önerilerine uyum
- Fragilite fraktürü olmayan ve bisfosfonat ve denosumab kullanamayan postmenopozal kadınlarda, ikinci veya üçüncü basamak olarak raloksifen veya stronsiyum ranelat denenebilir (Sınıf A).
- Ciddi osteoporozu olup (T skoru < -3.5 SD) birden fazla kırığı olan ve bisfosfonatları tolere edemeyen veya bisfosfonat tedavisine rağmen kırık geliştiren hastalarda teriparatid veya abaloparatid tedavisine geçilmesi önerilir (Sınıf A).
- Tedaviye başlanmasından 1-2 yıl sonra, kemik mineral yoğunluğu vertebra ve kalçadan DXA yöntemi ile tekrar ölçülmelidir (Sınıf B).
- İlaçların alımı, emilimi veya etkinliği ile ilgili sorun olması durumunda, kemik yapım ve yıkım belirteçleri tedavinin başlanmasından sonra 3-6 ay ara ile izlenebilir (Sınıf C).

TEMD 2022 POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ TEDAVİ ÖNERİLERİ

Frajilite kırığı varlığı ya da T skorunun ≤ -2.5 SD olması ya da T skoru -1 ile -2.5 arasında olan hastalarda FRAX değerlendirmesinde 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq \%3$ 'ten, major osteoporotik kırık riskinin $\geq \%20$ 'den fazla olması

Sekonder osteoporoz nedenleri değerlendirilmeli

Tüm hastalara kemik sağlığı için yaşam tarzı değişiklikleri ve beslenme önerilerinde bulunulmalı. Uygun kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmalı

Çok yüksek risk** / Fraktür öyküsü varlığı

Yüksek risk* / Fraktür öyküsü yok

Anabolik ajanlar (teriparatid, abaloparatid, romosozumab)
Denosumab
Zoledronat
Alternatif tedavi: Alendronat, risedronat

Bisfosfonatlar (alendronat, risedronat, zoledronat)
Denosumab
Alternatif tedavi: İbandronat, raloksifen

Tedavi yanıtı ve kırık riski yıllık olarak değerlendirilmeli

Teriparatid (veya abaloparatid)
18-24 ay süre ile

Romosozumab
12 ay süre ile

Denosumab

Zoledronat

Tedavi sonrasında oral veya parenteral antirezorptif ajanlarla devam edilmeli

KMY stabil ve yeni fraktür gelişimi yoksa tedaviye 10 yıl süre ile devam edilmeli

Hastada yüksek risk durumu ortadan kalktıysa 6 yıllık tedavi kesilmesi düşünülmelidir.

KMY kaybında progresyon veya yeni gelişen kırık varlığında anabolik tedaviye geçiş düşünülmelidir.

KMY stabil/artmış ve fraktür yok

Oral bisfosfonatlarla 5 yıllık tedavi veya IV bisfosfonatlarla 3 yıllık tedavi sonrası ilaç tatili açısından değerlendirilmeli

KMY'de azalma, yeni fraktür gelişimi, kemik yapım-yıkım belirteçlerinde tedavi öncesi değerlere yükselme olması durumlarında tedavi başlanmasının yeniden değerlendirilmesi

Kemik kaybında progresyon veya yeni gelişen fraktür

İlaç uyumu değerlendirilmeli, sekonder osteoporoz nedenleri tekrar gözden geçirilmeli ve tedaviye yetersiz yanıtı sebep olabilecek faktörler gözden geçirilmeli

Oral ajanlar, parenteral antirezorptif ajanlara değiştirilebilir. Parenteral antirezorptif tedavi alan veya fraktür riski çok yüksek olan hastalarda anabolik ajanlara geçilebilir.

*Yüksek risk: Frajilite fraktürü öyküsü olması veya T skorunun ≤ -2.5 olması veya 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq \%3$ veya major osteoporotik kırık riskinin $\geq \%20$ olması.

**Çok yüksek risk: T skorunun ≤ -2.5 olması ve ciddi veya multiple vertebra fraktürü olması; T skorunun ≤ -3 olması; 12 aydan daha yakın zamanda geçirilen kırık; Tedavi sırasında birden fazla kırık; İskelete zarar veren ilaç kullanımı; FRAX ile hesaplanan 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq \%4.5$ veya major osteoporotik kırık riskinin $\geq \%30$ olması; düşme riskinin yüksek olması

Kaynaklar

1. AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(Suppl 3): 1-37.
2. Parfitt AM. The coupling of bone formation to bone resorption: A critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis.
3. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2014;doi:10.1007/s00198-014-2794-2.
4. National Osteoporosis Foundation.Clinician's guide to prevention and treatment of Osteoporosis, Washington D.C.2014.
5. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2012; doi:10.1007/s00198-012-2074-y.
6. 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.
7. Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract* 2013; 19: 120-128.
8. Lewiecki LM, Laster AJ. Clinical Review: clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 9(11): 4215-4222.
9. Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA. Et al. Potential cost-effective use of spine radiographs to detect vertebral deformity and select osteopenic post-menopausal women for amino-bisphosphonate therapy. *Osteoporosis Int* 2005; 16(12): 1883-1893.
10. Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Babhulkar S. Clinical Practice Guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations. *Journal of Midlife health* 2013; 4 107-126.
11. 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.
12. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patient with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128:801
13. Kerstetter JE, Mitnick ME, Gundberg CM et al. Changes in bone turnover in young women consuming different levels of dietary protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1052
14. Rosen HN, Drezner MK. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Up To Date* 2016.
15. Papapoulos SE. Use of bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. *Ann N.Y. Acad Sci* 2011; 1218: 15-32.
16. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et.all. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
17. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048
18. Li X, Ominsky MS, Niu QT et al. Targeted deletion of sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strenght. *J Bone Miner Res* 2008;23:860
19. Saag KG,Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417

5

Erkek Osteoporozu

Tanım

Erkeklerde görülen kemik mikro-mimarisinin bozulması ve kemik kırılabilirliğinin artması ile karakterize düşük kemik kütlesi ve artmış kırık riski ile giden bir kemik hastalığıdır.

5.1 Genel Bilgi

Osteoporoz kadınlar kadar olmasa da erkekleri de etkileyen bir hastalıktır. Dünyada yılda 9 milyon osteoporotik kırık gelişirken %39'u erkeklerde görülür. ABD'de 8 milyondan fazla osteoporozlu ya da düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) olan erkek vardır. Kalça kırığı sonrası erken dönemde ölüm riski erkeklerde 2 kat fazladır.¹

Kırık insidansı her iki cinsten de yaşla artmaktadır. Erkeklerde osteoporoz kadınlardan 10 yıl daha geç gelişir. Kırık sonrası tedavi alma olasılığı düşüktür (%9'a karşı %30).²

Altmış yaşında bir erkeğin yaşam boyu osteoporozla ilgili kırık geliştirme riski yaklaşık %25'tir.³ Doksan yaşına gelindiğinde, her altı erkekten birinde kalça kırığı olacaktır. Yaşlı erkeklerde vertebra ya da kalça kırığı prevalansı kadınların üçte biri (%5-6'ya karşı %16-18), Colles kırığı riski altıda biri (%2,5'a karşı %16) kadardır.⁴

Sadece kalça kırığı değil vertebra ve diğer majör kırıklara bağlı mortalite oranı erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksektir.⁵⁻⁸ Erkekler kadınlara kıyasla osteoporoz yönünden daha az değerlendirilmekte ve kalça kırığı sonrası antirezorptif tedavi alma olasılığı daha düşük düzeyde kalmaktadır.⁹

5.2 Erkeklerde Osteoporoz Nedenleri

Erkeklerde osteoporozla neden olan bozukluklar kadınlarla benzerdir (Tablo 1). Epidemiyolojik çalışmalarda osteoporozla ilgili kırığı olan erkeklerin %40-60'ında osteoporozla neden olan ya da katkıda bulunan bir sebep belirlenebilmiştir.¹⁰⁻¹² Hipogonadizm, glukokortikoid tedavi, gastrointestinal hastalıklar, vitamin D eksikliği, antiepileptik ilaçlar, hiperkalsüri ve alkol alışkanlığı en sık tespit edilen osteoporoz nedenleridir.

Osteoporozlu erkeklerin %40-60'ında neden bulunamayabilir. Histomorfometri, çoğunda kemik yapımında azalma, bazılarında rezorpsiyon artışı göstermektedir. Osteoporozu genetik yatkınlık yanında bazılarında IGF-1 düşüklüğü gösterilmiştir.³⁻⁵

Tablo 1. Erkek osteoporozu nedenleri⁶

Sık Nedenler	Seyrek Nedenler
<ul style="list-style-type: none"> • Cushing sendromu veya glukokortikoid tedavisi • Aşırı alkol tüketimi • Primer ya da sekonder hipogonadizm • D vitamini eksikliği • Sigara kullanımı • Ailede kırık öyküsü 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük vücut kütle indeksi (VKI) <20 ve düşük VKI ile seyreden yeme bozukluğu • Egzersiz yapmama ya da aşırı egzersiz yapma • Antiepileptik ajanlar • Tirotoksikoz ya da tiroksin doz aşımı • Primer hiperparatiroidizm • Kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı, frajilite kırığı • Malabsorbsiyon • Hiperkalsüri • Romatoid artritis ya da ankilozan spondilit • Tip 1 ya da Tip 2 diabetes mellitus • Multipl myelom ya da diğer monoklonal gammopatiler • HIV ya da HIV tedavisi (proteaz inhibitörleriyle) • Organ nakli ve/veya immünsupresif ilaç • Osteogenesis imperfekta • GRH agonist tedavisi ya da diğer anti-androjen tedavileri

5.3 Erkek Osteoporoz Risk Faktörleri

- Düşük VKI
- Aşırı alkol tüketimi (haftada >10 birim)
- Aktif sigara içimi
- Kronik kortikosteroid kullanımı
- Geçmiş kırık öyküsü
- Son 1 yıl içinde düşme öyküsü
- Hipogonadizm
- SVO öyküsü
- DM tanısı
- GİS ya da hematolojik hastalıklar
- Vitamin D eksikliği
- Antikonvülzan tedavi
- Hiperkalsüri⁶

5.4 Klinik Tanı

Erkeklerde osteoporoz genel olarak asemptomatiktir. Ancak fragilite (düşük düzeyde travmaya bağlı) kırığına bağlı ağrı ile kendini gösterebilir. Bunun yanında, son 5 yılda 3,0 cm'den daha fazla boy kısalması vertebral kompresyon kırıklarının bulgusu olabilir. Vertebral kemik kırıklarının değerlendirilmesi için vertebra grafi-leri çekilmelidir.

Ağrı, boy kısalması ya da etiyolojiye ait bulgular (hipogonadizm, malabsorbsiyon, hiperparatiroidizm) görülebilir.¹⁶

Öyküde kişide kırık öyküsü, ailede kırık öyküsü, hareketsizlik, kalsiyum/D vitamini alımı, ilaçlar, alkol ve sigara alışkanlıkları sorgulanmalıdır.¹⁶

Fizik muayenede, boy, dorsal kifoz, VKİ, hipogonadizm belirtileri, glukokortikoid fazlalığı, belirtileri açısından değerlendirilmeli, yürüme ve denge muayenesi yapılmalıdır.¹⁶

5.5 Laboratuvar Değerlendirme

Hikaye ve fizik muayenede sekonder osteoporoz düşündüren bulgular varsa ileri tetkikler yapılarak aydınlatılmalıdır.

İlk değerlendirme serum kalsiyum, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, 25(OH) D düzeyi, TSH, PTH, tam kan sayımı ve total testosteron idrar kalsiyum atılımını içermelidir.

Klinik şüphe varsa sekonder nedenlere yönelik araştırma genişletilmelidir.

Kemik döngü belirteçlerinin ölçümü, klinik sonlanımlar açısından anlam teşkil etmediğinden tanıda önerilmemektedir.¹⁶

5.6 Tanı Yöntemleri

Elli yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı, kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde T skoruna göre konulur. T skoru için genç kadın veri tabanı kullanılmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün postmenopozal kadınlar için önerdiği değerler 50 yaş üstü erkeklerde de geçerlidir. Erkeklerle özgü referans veri tabanı ile insidans daha yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü, kadın veri tabanının kullanımını önermektedir.^{17,18}

Elli yaş altı erkeklerde, sadece KMY'de Z skoru kırık riskini belirlemede yeterli değildir. Bu grupta osteoporoz tanısı koymak için fragilite kırığı ve her hangi bir diğer osteoporoz risk faktörü varlığı (glukokortikoidler, hipogonadizm, hiperparatiroidizm vb.) aranmalıdır.¹⁷

5.6.1 Erkeklerde KMY Kimlere Çekilmelidir?

- 70 yaş üzeri tüm erkekler
- 50-69 yaş arası risk faktörü olanlar
 - Frajilite kırıkları
 - Hipogonadizm
 - Kronik glukokortikoid kullanımı
 - Aktif sigara içimi
 - Yoğun alkol tüketimi
 - Zayıflık (<60 kg) ya da majör kilo kaybı (>%10)
 - İlaçlar (antiepileptikler, GnRH agonistleri, PPI, SSRI)
 - Kronik hastalıklar (KOA, tirotoksikoz, hiperparatiroidizm, romatoid artrit).¹⁶

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü' nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı¹⁹

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2.5 ya da daha düşük
Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

5.6.2 Vertebra Grafisi

Vertebral kırıklar yaşlılarda çok yaygın olduğundan ve akut semptomlar yaratmadığından vertebral görüntüleme yapılması gereklidir²⁰; önceden tanımlanmamış vertebral kırık, tanısız sınıflamayı, ve daha sonraki kırık tahmin hesaplanmalarını ve tedavi kararlarını değiştirir. Çünkü radyolojik olarak saptanmış vertebral kırıkları, asemptomatik olsa bile, bozuk kemik kalitesi ve gücünün bir belirtisi, ileride oluşacak yeni vertebral veya diğer kırıkların habercisidir.

Vertebral lateral, torasik ve lomber omurga radyolojik görüntüleme filmleri ya da lateral vertebral kırık değerlendirilmesi, birçok modern DXA aletlerinde mevcuttur ve KMY çekilirken yapılabilir.

5.7 Verebral Görüntüleme Endikasyonları²¹

- 80 yaş ve üstü bütün erkeklerde; KMY'de bel, total kalça ve femur boynu T skoru <-1.0
- Erkeklerde 70-79 yaşları arasında; KMY'de T skoru vertebral total ya da kalça femur boynunda <-1.5
- 50 yaş ve üzeri erkeklerde, aşağıda sıralanmış, spesifik risk faktörleri varsa:
 - Erişkin yaşlarda düşük travma kırıkları
 - Boyda 4-6 cm ve daha fazla kısalma (şimdiki ölçülen boyun, 20. yaşta erişilmiş boyla farkı)
 - Medikal takip değerlendirme aralığında $\geq 2-3$ cm boy kısalması
 - Yakın zamanda ya da devam edegelen, uzun süreli glukokortikoid tedavisi.

5.8 Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Osteoporoz riski taşıyan ya da 70 yaş üzerindeki tüm erkeklerde osteoporoz taraması yapılmalıdır. KMY, kırık riskini değerlendirmede yeterli değildir. Osteoporoz riski taşıyan erkeklerde kırık riskinin hesaplanması için FRAX programı kullanılabilir. FRAX skorlaması daha önceden tedavi almamış ve 40 yaş üstü erkekler için geçerliliği onaylanmıştır.¹⁶

FRAX algoritmasında majör kırık riski %20'den fazla ve/veya kalça kırığı riski %3'ün üzerinde olan hastalar yüksek riskli olarak değerlendirilir. Ancak, FRAX ile elde edilen olasılık değerinin, kimin tedavi edileceği hakkında bilgi vermeyeceği, farmakolojik tedavi kararının klinik yargı ile birlikte verilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

5.9 Tedavi

5.9.1 Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Kalsiyum alımı 50-70 yaş arası erkeklerde 1000 mg/gün, 70 yaş üstü erkeklerde 1200 mg/gün olmalıdır.

D vitamini eksikliği olanlarda uygun replasman tedavisi genellikle günlük 600-800 IU tüketim önerilmektedir.²²

Osteoporoz riski altındaki erkeklere haftada 3-4 kez 30-40 dakika ağırlık egzersizleri önerilmektedir.²²

Osteoporozlu tüm erkeklerin sigarayı bırakması ve alkolü azaltması önerilmektedir.²²

5.9.2 Sekonder Nedenlerin Tedavisi

Testosteron replasman tedavisi: Serum total testosteron düzeyi 200 ng/dl (6.9 nmol/L) altında olan tüm erkeklere androjen eksikliği belirtileri ya da organik hipogonadizm varlığında başka kontrendikasyonları yoksa hormon replasmanı önerilmektedir.¹⁶

Testosteron replasmanı KMY artışını sağlar. Hem genç erkeklerde hem de yaşlılarda benzer etki gösterir. Daha önce tedavi almamış ve KMY çok düşük olanlarda etki daha fazladır. Testosteron tedavisi kemik mineral yoğunluğunda artışa yol açsa da kırık azaltma riski üzerindeki etkisi bilinmemektedir Testosteron tedavisi alan ve kırık riski yüksek erkeklerde kırık önleyici etkisi olan ilaçlar (bisfosfonatlar, teriparatid, denosumab) ilave edilebilir. En az 2 yıl yeterli testosteron almasına rağmen T skoru $<-2,5$ SD olanlarda, kırık risk faktörleri varsa, yüksek doz glukokortikoid kullanımı gerekli ise, sık düşme öyküsü varsa, yakın zamanda frajilite kırığı gelişmişse ya da tek başına T skoru $<-3,5$ SD ise farmakolojik tedaviye başlanabilir.¹⁶

Bu öneriler sadece testosteron düzeyi normalin altında olan erkeklerde testosteron tedavisinin kemik üzerinde bir faydasının olduğunu göstermektedir.

5.9.3 Farmakolojik Tedavi

Erkekler, mevcut tedavilere kadınlara benzer şekilde cevap verirler. Bu nedenle hipogonadizmi olan erkekler dışında erkek ve kadınlarda osteoporoz tedavisi benzerdir.

Osteoporotik erkeklerde nonfarmakolojik tedaviye ek olarak farmakolojik tedavi şu durumlarda düşünülmelidir:

- Minör travma ile kalça ya da vertebra kırığı
- Osteoporozu olan (T skoru $<-2,5$ SD)
 - Hipogonadizmi olmayan
 - Hipogonadizm olup testosteron kontrendike olan
- Osteopenisi olan (T skoru $-1,0$ SD ile $-2,5$ SD arası)
 - 10 yıllık kalça kırığı riski $>3\%$
 - 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski $>20\%$
- Farmakolojik dozda uzun süreli (>3 ay) glukokortikoid kullanımı (prednizon ya da eşdeğeri 7,5 mg/gün).¹⁶

Daha önceden testosteron replasmanı almış erkeklerde farmakolojik tedavinin eklenmesinin faydaları net değildir. Bu konuya açıklık getirecek klinik çalışma olmadığı gibi testosteronun kırık riskine etkisi de değerlendirilmemiştir. Endocrine Society kırık riski yüksek olan hipogonad erkeklerde kırık azaltıcı etkisi

kanıtlanmış (bisfosfonatlar ya da teriparatid) farmakolojik ajanların eklenmesini önermektedir.²³

Erkeklerde osteoporoz tedavisinde onay almış ilaçlar: alendronat, risedronat, zoledronik asit, teriparatid ve denosumabtır. Oral bisfosfonatlar ilk seçenektir. Haftalık alendronat/risedronat etkin, ucuz, uzun dönem güvenlik verisi olması sebebiyle ilk tercihtir.

Oral ilaçları tolere edemeyenlerde i.v. bisfosfonatlar verilebilir. Zoledronik asit, kırık verisi olan antirezorptiftir.¹⁶

Oral ya da i.v. bisfosfonatları tolere edemeyenlerde ya da renal disfonksiyonu olanlarda denosumab kullanılabilir. Erkeklerde prostat kanseri nedeniyle androjen deprivasyon tedavisi alanlar dışında kırık verisi yoktur.¹⁶

Tedavi süresi konusunda fikir birliği yoktur. Oral ve i.v. bisfosfonatlar için 6, 7 ve 10 yıllık etkinlik verileri vardır. Üç-beş yıllık kullanım sonrası ilaç tatili verilebilir. Genel öneri olarak oral alendronat için 5 yıl, zoledronik asit için 3 yıl kullanım sonrası KMY azalması durdurulabilmişse, fragilite kırığı hiç gelişmemişse, yakın dönemde kırık riski düşük ise ilaç tatili verilebilir. Bu durumda ilaç kesildikten sonra 2 yıl ara ile KMY izlemi yapılmalıdır. KMY’de anlamlı azalma varsa ya da yeni fragilite kırığı gelişirse tedavi tekrar başlanmalıdır.¹⁶

Teriparatid şiddetli osteoporozda endikedir. T skoru $<-2,5$ ve en az 1 fragilite kırığı varlığında ya da diğer tedavilerin etkisizliği durumunda (en az 1 yıl bisfonat kullanımına rağmen yeni kırıklar olması) kullanılabilir.

Teriparatid tedavisinin hemen ardından bisfosfonatlara başlanması lomber bölgede kemik yoğunluğu artışına katkıda bulunmaktadır. Altı ay ve bir yıllık DXA ölçümleri ile tedavi izlenmelidir.

Erkeklerde yapılmış çalışmalarda risedronatın vertebra ve kalça kırığı dahil vertebra dışı kırık riskini; zoledronik asitin radyolojik olarak tespit edilen vertebra kırığı riskini ve teriparatidin total kırık riskini azalttığı gösterilmiştir.^{24,25}

5.10 İzlem

- DXA ile takip süreleri:
 - Tedavi almayan 70 yaş üzeri erkeklerde 2 yılda bir
 - Tedavi altında olan hastalarda yılda bir
 - Teriparatid tedavisi alanlarda 6 ayda bir
 - Sekonder osteoporozu olanlarda ve glukokortikoid kullananlarda 6-12 ayda bir.

Erkek Osteoporozu - TEMD Önerileri

Tanı

- Osteoporoz riski taşıyan ya da 70 yaş üzerindeki tüm erkeklerde osteoporoz taraması yapılmalıdır (Sınıf A).
- Erkeklerde osteoporoz tanısı için kemik mineral yoğunluğu kullanılmalıdır ve T skoru için genç kadın veri tabanı kullanılmalıdır (Sınıf A).
- Vertebral lateral, torasik ve lomber omurga radyolojik görüntüleme filmleri ya da lateral vertebral kırık değerlendirilmesi tanısal sınıflama için gereklidir (Sınıf B).
- 50 yaşından yaşlı erkeklerde kırık risk değerlendirmesi için FRAX kullanılması faydalıdır (Sınıf B).
- Hikaye ve fizik muayenede sekonder osteoporoz düşündürülen bulgular varsa ileri tetkikler yapılarak aydınlatılmalıdır (Sınıf B).

Tedavi

- Osteoporozu olan tüm erkeklerin günde 1000-1200 mg kalsiyum 800-1500 IU D vitamini alımı önerilmektedir (Sınıf A).
- Osteoporoz riski altındaki erkeklere haftada 3-4 kez 30-40 dakika ağırlık egzersizleri önerilmektedir (Sınıf B).
- Osteoporozlu tüm erkeklerin sigarayı bırakması ve alkolü azaltması önerilmektedir (Sınıf A).
- Serum testosteron düzeyi 200 ng/dl (6.9 nmol/L) altında olan tüm erkeklere androjen eksikliği belirtileri ya da organik hipogonadizm varlığında hormon replasmanı önerilmektedir (Sınıf B).
- Osteoporozlu erkeklere farmakolojik tedavi şu durumlarda önerilmektedir:
 - Minör travma ile kalça ya da vertebra kırığı (Sınıf A).
 - Osteoporozu olan (T skoru $< -2,5$ SD) (Sınıf A).
 - Osteopenisi olan (T skoru $-1,0$ SD ile $-2,5$ SD arası)
 - 10 yıllık kalça kırığı riski $> \%3$
 - 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski $> \%20$ (Sınıf B).
 - Farmakolojik dozda uzun süreli (> 3 ay) glukokortikoid (prednizon ya da eşdeğeri 7.5 mg/gün) (Sınıf B).
- Alendronat, risedronat, zoledronik asit, teriparatid ve denosumab erkek osteoporozunda endikasyon almış ilaçlardır (Sınıf A).
- Oral bisfosfonatlar ilk seçenektir (Sınıf A).
- Oral ilaçları tolere edemeyenlerde i.v. bisfosfonatlar verilebilir (Sınıf A).

- Oral ya da i.v. bisfonatları tolere edemeyenlerde, renal disfonksiyonu olanlarda ve prostat kanseri nedeniyle androjen deprivasyon tedavisi alanlarda denosumab kullanılabilir (Sınıf B).
- Teriparatid 2 ya da daha fazla kırığı olduğu radyolojik olarak gösterilmiş hastalarda önerilmektedir (Sınıf A).
- Hipogonadizmi olan erkeklerde en az 2 yıl yeterli testosteron almasına rağmen T skoru $<-2,5$ SD, kırık risk faktörleri varsa, yüksek doz glukokortikoid kullanımı gerekli ise, sık düşme öyküsü varsa, yakın zamanda frajilite kırığı gelişmişse ya da tek başına T skoru $<-3,5$ SD ise testosteron replasmanına ek olarak farmakolojik tedavi başlanabilir (Sınıf A).

İzlem

- Tedavi başladıktan sonra 1 yıl ara ile kalça ve lomber vertebra KMY çekilmelidir. KMY azalmasının durdurulması mümkün olmuşsa daha seyrek çekilebilir (Sınıf A).

Kaynaklar

1. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(2):S3-S7
2. Khosla S. Update in male osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):3-10
3. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144:255.
4. Melton, LJ III, Chrischilles, EA, Cooper, C, Lane AW, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005.
5. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 1997; 167:412.
6. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggenes MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002; 162:2217.
7. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32:468.
8. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, et al. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002; 13:731.
9. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353:878.
10. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16:87.
11. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, et al. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123:452.
12. Seeman E, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977.
13. Gennari L, Bilezikian JP. Idiopathic osteoporosis in men. *Cur Osteopor Rep*. 2013;11:286.
14. Kurland ES, Rosen CJ, Cosman F, et al. Insulin-like growth factor-I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2799.
15. Hills E, Dunstan CR, Wong SY, Evans RA. Bone histology in young adult osteoporosis. *J Clin Pathol* 1989; 42:391.

16. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1802.
17. Watts NB. Osteoporosis in men. Endocr Pract. 2013;19(5):834.
18. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res. 1994;9(8):1137.
19. World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary meeting report 2007, Geneva.
20. Ensrud KE, Nevitt MC, Palermo L, Cauley JA, Griffith JM, Genant HK, Black DM 1999 What proportion of incident morphometric vertebral fractures are clinically diagnosed and vice versa? J Bone Miner Res 14(S1):S138.
21. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2014.
22. Finkelstein JS, Yu EW. Treatment of osteoporosis in men. In: UpToDate, Rosen CJ, Mulder JE (Eds). UpToDate, Waltham, MA.
23. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:1802.
24. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 2008; 148:197.
25. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al. Treatment to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis: Update of a 2007 report, AHRQ March 2012. file://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92566/pdf/TOC.pdf (Accessed on September 12, 2012).

6

Gebelik ve Laktasyona Bağlı Osteoporoz

Tanım

Kadınlarda gebelik ve/ya da postpartum dönemde kırıklar ile kendini gösteren şiddetli osteoporoz tablosudur.

6.1 Genel Bilgiler

Gebelik osteoporozu, nadir rastlanılan bir durum olup gebeliğin son trimesteri ya da erken postpartum dönemde vertebra kırıkları ile kendini gösteren, sıklıkla ilk gebelikte gözlenen şiddetli osteoporoz tablosudur.^{1,2} Çoğu gebelikte kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nda bir miktar düşme olsa da gebeliğe bağlı osteoporoz nadir rastlanan bir durumdur. Gebelik ve laktasyon döneminde genellikle iki klinik tablo görülür: Gebelik ve laktasyona bağlı osteoporoz ve kalçanın geçici osteoporozu.

Gebelik ve laktasyona bağlı osteoporoz, genellikle daha önce bazal KMY ölçümü yapılmamış ve kemik sağlığı ile ilgili sorun yaşamamış kadınlarda gebeliğin son dönemleri ya da laktasyonun ilk aylarında kırık kliniği ile karşımıza çıkar.^{1,2} Gebelik ve laktasyonda KMY'deki değişimleri değerlendirmenin metodolojik, teknik ve etik sorunları vardır.

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 ya da gebelik öncesi ve sonrasında yapılan santral/periferik KMY ile elde edilmiştir. Ayrıca, KMY ölçümleri yumuşak doku değişikliklerinden etkilenebilir ve gerçek durumu yansıtmayabilir. Eski çalışmalarda tekil foton absorptiyometre (single photon absorpsiometry) ile önkol ölçümleri yapılmış, KMY'de gebelik boyunca anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Daha yeni çalışmalarda topuk ultrasonografisi ya da önkol periferik kantitatif kompüterize tomografi kullanılmış ve tekrarlayan ölçümlerde özellikle üçüncü trimesterde olmak üzere ilerleyici kemik kaybı olduğu gösterilmiştir.³

Gebelik ve laktasyona bağlı osteoporozu değerlendirebilmek için öncelikle gebelik ve laktasyondaki normal kemik metabolizmasını bilmek gerekir.

6.2 Gebelikte Kemik Metabolizması

Planlanan gebeliklerde, gebelik öncesi ve doğumdan birkaç hafta sonra dual-enerji X-ray absorptiyometri (DXA) ile yapılan çalışmalarda tüm vücut ve vertebra KMY'sinin %0-5 düştüğü gösterilmiştir.⁴ Yapılan 8 çalışmanın analizi sonucunda gebelik boyunca trabeküler kemik kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (toplam %3-5).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.^{4,6} Gebelikte, plasenta ve meme dokusundan salgılanan parathormon-ilişkili peptit (PTHrP) anne dolaşımına geçerek kemik döngüsünü arttırmaktadır.⁷

6.3 Laktasyon Döneminde Kemik Metabolizması

Laktasyon döneminde yapılan çalışmaların çoğu kesitsel ya da vaka-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.⁵ Trabeküler kemik kaybı daha fazladır. Laktasyonda kemik kaybı gebelikteki kayıptan daha fazladır. Laktasyonun kesilmesi ya da azalması ve menstruasyonun tekrar başlamasıyla KMY 6-18 ay içinde erken postpartum KMY değerlerine tekrar ulaşır.⁴

Laktasyonda kemik kaybindan sorumlu tutulan faktörler laktasyon ve amenore süresi ve postpartum dönemde artan PTHrP düzeyleridir.⁷⁻⁹ Yüksek prolaktin düzeyleri ve buna bağlı düşük östrojen düzeyleri hem PTHrP düzeyini artırır, hem de receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)'i artırıp, osteoprotegerini azaltarak kemik kaybına yol açar.⁸⁻¹⁰ 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. Büyük epidemiyolojik çalışmalarda gebelik ve laktasyonun uzun dönemde osteoporoz ve kırık riskini arttırmadığı gösterilmiştir.¹¹ Dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir analizde parite ve laktasyonun postmenapozal osteoporoz ve kırık riskini arttırmadığı gösterilmiştir.¹² Ayrıca FRAX sisteminde de gebelik ve laktasyon risk faktörü olarak alınmamıştır.¹³ Aksine gebelik ve laktasyonun kemiği koruyucu olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{14,15} Ancak bazı gruplar osteoporoz açısından risk altındadır:

- İkiz/çoğul bebek emziren
- Adölesan
- Menopoza yakın

- Over fonksiyonları gebelik öncesi bozuk olan
- Gebelik öncesi KMY'si düşük olan anneler.

Normal gebelikte vertabral KMY'de %3-5, laktasyonda ise vertebra ve kalça KMY'sinde %3-10 kemik kaybı olur. Gebelik ve laktasyon sırasında verilen kalsiyum ve vitamin D desteğinin kemik kaybından koruyucu olduğu gösterilememiştir.^{16,17} NIH (National Institutes of Health) tarafından gebelik ve laktasyonda önerilen kalsiyum ve vitamin D miktarı aynı yaştaki 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.¹⁸ Günlük vitamin D miktarı: 14-50 yaş için minimum 600 IU, maksimum 4000 IU.¹⁹
- Endocrine Society'nin 2011'de yayımladığı kılavuz önerisine göre, gebelik ve laktasyonda günlük alınması gereken vitamin D miktarı minimum 600 IU'dur ancak D vitamini düzeylerini >30 ng/mL'ye getirebilmek için 1500-2000 IU'ya ihtiyaç duyulabilir.²⁰

6.4 Klinik Değerlendirme

Osteoporotik kırıkların gebelik öncesinde var olan düşük KMY zemininde mi geliştiği yoksa gebelikte artan kemik rezorpsiyonunun mu bu kırıklara yol açtığı bilinmemektedir. Gebelikte artan yük ve lordotik postür, daha önce düşük KMY'si olan kadınlarda kırığa yol açabilir. Altta yatan genetik, ailesel ya da edinilmiş hastalıklar ve immobilizasyon da kırıkları tetikleyebilir. Bunlar arasında hafif osteogenez imperfecta, hiperkalsiüri, prematür over yetmezliği, idiyopatik osteoporoz, anoreksi, düşük beden kütle indeksi, oligoamenore, laktoz intoleransı, ciddi vitamin D eksikliği, düşük kalsiyum alımı, heparin, glukokortikoid, gonadotropin releasing hormon, depo medroksiprogesteron asetat ve antikonvülzan kullanımı olabilir.²¹

Kırıklar genellikle 27-28'li yaşlarda, ilk gebelikte ya da laktasyon sırasında karşımıza çıkar ve artan gebelik sayısı kırık riskinde artışa yol açmaz.^{1,2,22} Klinik olarak alt torasik ve lomber vertebrada şiddetli ağrıya yol açan kompresyon kırıklarıyla kendini gösterir.^{1,2,22} Sıklıkla, bir hastada çok sayıda kırık görülebilir.^{23,24} Çoğu osteoporotik kırıkta olduğu gibi ağrı genellikle birkaç haftada geçer, ancak yıllarca süren olgular da vardır.²

6.5 Laboratuvar Değerlendirme

Serum kalsiyum, fosfor ve kalsiotropik hormon düzeyleri genellikle normaldir.^{2,22} Bazı kadınlarda meme ve plasentadan aşırı salgılanan PTHrP nedeniyle kemik rezorpsiyonu çok fazla olmakta ve bu da hiperkalsemiye yol açabilmektedir.²¹

6.6 Tanı Yöntemleri

Gebeliğin son dönemlerinde ya da erken postpartum dönemde şiddetli sırt ve bel ağrısı, boyda kısalma, osteoporotik kırığı düşündürmelidir. Semptomlar genellikle gebelik döneminde başlasa da, tanı gebelikten sonra konmaktadır. Çoğu hastada, belirgin bir neden olmasa da altta yatan durumlar ve sekonder nedenler gözden geçirilmelidir. Bu hastalar direkt grafiler ve DXA ölçümleriyle değerlendirilmelidirler. Bu hastalarda lomber vertebra KMY'sinin yaşa göre %50-75 daha düşük olduğu gösterilmiştir.²⁵⁻²⁷ Proksimal femur KMY'si de bir miktar düşebilir, ancak apendiküler KMY genellikle normaldir.

6.7 Tedavi

Herhangi bir sekonder neden varsa tedavi edilmelidir. Gebelik ve laktasyona bağlı osteoporoz, genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Laktasyonun bitmesiyle KMY artmaya başlar. Bu nedenle, tedavi yaklaşımları mümkün olduğunca konservatif olmalıdır. Şiddetli vakalarda, kalsiyum, vitamin D, kalsitonin, bisfosfonat, teriparatid ve stronsiyum gibi farmakolojik ajanların verildiği vaka raporları vardır.^{4,21} Ağrıyı azaltmak için kifoplasti ve vertebroplasti de yapılabilir.⁴ Çoğu vaka raporlarında bu tedavilerin yararlı olduğu belirtilmiştir, ancak kontrol gruplarının olmaması nedeniyle KMY artışının tedavilerden mi yoksa doğal seyirle kendiliğinden mi olduğu bilinmemektedir. Bisfosfonat ve stronsiyum tedavilerinin uzun dönemde güvenlik sorunları vardır. Teriparatid, yaşam boyu 24 aydan uzun kullanılmamalıdır. Bu ilaçların doğurgan yaş grubundaki kadınlarda uzun süreli kullanımlarının yarar ve zarar oranı iyi düşünülmelidir. Bisfosfonatlar plasentayı geçer ve teorik olarak fetal iskelet gelişimini engelleyebilir. Bir derlemede 78 gebelik vakası incelenmiş, bisfosfonatların fetal mortalite dahil ciddi yan etkilere yol açtığı görülmüştür.²⁸ Tedaviyi yönlendirecek randomize çalışmalar ve geniş vaka serileri olmadığı için, tedavi hastaya özgü düzenlenmelidir. Farmakolojik ve cerrahi tedavi ciddi vakalara saklanmalıdır. Bu durumlarda emzirmenin kesilmesi önerilmelidir.⁴ Multipl vertebral kırığı, geçmeyen şiddetli ağrısı olan ve laktasyon kesildikten sonra KMY artışı olmayan vakalarda tedavi düşünülmelidir.^{4,21} Vertebralara yük binmesi için, hastalara ağır kaldırmamaları öğütlenmelidir. Destekleyici korse verilebilir.^{4,21} Hastalara, ilerleyen aylarda KMY artışı olacağı ve durumun muhtemelen tekrarlamayacağı hakkında bilgi verilmelidir.

6.8 Kalçanın Geçici Osteoporozu

Tanım: Gebeliğin idiyopatik osteoporozu olarak da adlandırılır. Gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde ortaya çıkan unilateral ya da bilateral kalça osteoporozudur. Femur başında ağrı, demineralizasyon ve kırık ile seyreder.

6.8.1 Klinik Bulgular

Gebeliğin üçüncü trimesterinde unilateral ya da bilateral kalça ağrısı ya da kırığı olanlarda, kalça hareketleri kısıtlı olanlarda ve aksayarak yürüyenlerde şüphelenilmelidir.^{1,2,22} Her iki cinsiyette de görülebilecek bir durumdur. Ancak, literatürde raporlanan 200'den fazla vakanın üçte biri gebeliğin üçüncü trimesteri ya da erken postpartum dönemde görülmüştür.^{29,30} Daha önceden bir travma öyküsü ya da eşlik eden bir hastalık öyküsü genellikle yoktur.³⁰ Ayırıcı tanıda; osteonekroz, enfeksiyon, inflamatuvar hastalık, avasküler nekroz, primer ya da metastatik karsinom, villonodüler sinovit, kemik iliği ödemi ve refleks sempatik distrofi düşünülmelidir.⁴ Her iki cinsiyette de, vakaların %40'ında rekürens görülür; ancak gebelikte ortaya çıkan kalçanın geçici osteoporozunda rekürens oranı bilinmemektedir.²⁹

Kalçanın geçici osteoporozunda etiyolojik faktör olarak gebelikteki hormonal ve mineral değişikliklerden çok lokal faktörler suçlanmaktadır.²¹ Kalçanın geçici osteoporozu bulunan gebelerin annelerinde kırık öyküsü saptanmıştır. Bu nedenle etiyolojide genetik yatkınlık olduğu da düşünülmektedir. Etiyolojik olarak suçlanan faktörler şunlardır: femoral venöz staz, pelvik sinir kompresyonu, iskemi, travma, viral enfeksiyonlar, kemik iliği ödemi, fibrinolitik sistem değişiklikleri, immobilizasyon, fetusun obturator sinire basısı, adrenal korteks aktivitesinin artması.²¹ Sistemik kemik rezorpsiyonu ile seyreden bir hastalık değildir, ancak izole vakalarda çok düşük vertebra KMY'si, vertebral kırıklar, ciddi vitamin D eksikliği, uzamış tekrarlayan gebelik/laktasyon döngüleri raporlanmıştır.²¹

6.8.2 Laboratuvar Değerlendirme

Bazı hastalarda idrar hidroksiprolin, serum alkalin fosfataz ve eritrosit sedimentasyon hızında hafif artış ve kalsitriol düzeylerinde hafif düşüklük saptansa da laboratuvar bulguları genellikle normaldir.⁶

6.8.3 Tanı Yöntemleri

- Tanı genellikle klinik bulgular ve öyküye dayansa da görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda gerekli olabilir.^{6,21}
- Direkt grafiler: etkilenen taraf radyolusendir.
- DXA: kalça KMY'si düşüktür. Lomber vertebra KMY'si de düşük olabilir, ancak kalçaya göre daha iyidir.

- Manyetik rezonans görüntüleme: kemik dansitesinde düşüklük ve eklem aralığında effüzyon görülebilir.
- Ultrasonografi: eklem aralığında effüzyonu gösterebilir.
- Nadiren teknesyum difosfonatlı radyonüklid incelemesi: osteonekroz, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklardan ayırt etmek için gerekebilir.

6.8.4 Tedavi

Genellikle kendi kendini sınırlayan bir durumdur. Postpartum 2-12 ay içinde kendiliğinden düzelir.^{31,32} Doğumdan hemen sonra semptomların düzeldiği vakalar da bildirilmiştir. Semptomatik düzelmeye birlikte radyolojik bulgular da düzelir. KMY'de 2-12 ayda %20-40 artış saptanır.^{31,32} Çok ciddi ağrısı olan ve bilateral tutulumu olan vakalara elektif sezaryen önerilebilir. Tedavide yatak istirahati ve progresif ambulasyon önerilir.²¹ Ağrı için nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve kuvvetli analjezikler verilebilir.²¹ Kalça kırığı olan vakalarda internal fiksasyon ile kapalı ya da açık redüksiyon bildirilmiştir.³³ Sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir.²⁹ Ancak sistemik bir kemik hastalığı olmadığından, antirezorptif ilaçlar ya da teriparatidle tedavisi önerilmez.²¹

Gebelik ve Laktasyona Bağlı Osteoporozu Tanı ve Tedavi - TEMD Önerileri

- Gebelik ve laktasyonda önerilen kalsiyum ve vitamin D miktarı aynı yaştaki gebe olmayan kadınlarla aynıdır (Sınıf D).
- Gebeliğin son dönemlerinde ve postpartum döneminde, şiddetli sırt ve bel ağrısı olan kadınlarda gebelik ve laktasyona bağlı osteoporoz düşünülmelidir. Laboratuvar bulguları genellikle normaldir. Laktasyon döneminde, bu kadınlar direkt grafiler ve DXA ile değerlendirilebilir (Sınıf D).
- Gebelik ve laktasyona bağlı osteoporoz, genellikle kendi kendini sınırladığı için tedavi gerekmez. Hastalara ağır yük taşımamaları ve destekleyici korse kullanmaları önerilebilir (Sınıf D).
- Farmakolojik ve cerrahi tedavi şiddetli vakalarda düşünülmelidir. Multipl vertebral kırığı olan, geçmeyen şiddetli ağrısı olan ve laktasyon kesilmesi sonrası KMY artışı olmayan vakalara tedavi düşünülmelidir. Bu amaçla kalsiyum, vitamin D, kalsitonin, bisfosfonat, teriparatid ve stronsiyum yarar ve zarar oranı gözetilerek verilebilir. Farmakolojik tedavi öncesi laktasyon kesilmelidir (Sınıf D).
- Üçüncü trimester sonlarında ve erken postpartum dönemde unilateral ya da bilateral kalça ağrısı ve kalça hareketlerinde kısıtlılık olan kadınlarda, geçici kalça osteoporozu düşünülmelidir. Tanıda klinik yeterli olsa da direkt grafilerde radyolusen görünüm, DXA'da düşük kalça KMY'si, manyetik rezonans görüntüleme de effüzyon görülür. Bu nedenle bu tetkiklerden bir ya da birkaçı istenebilir (Sınıf D).

Gebelik ve Laktasyon Osteoporozu Tanı ve Tedavi - TEMD Önerileri (devamı)

Gebeliğin geçici kalça osteoporozu 6-12 ay içinde kendiliğinden düzelir. Yatak istirahati, progresif ambulasyon ve analjeziklerle semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Kalça kırığı olan vakalarda ise ortopedi konsültasyonu istenerek gerekirse redüksiyon uygulanmalıdır (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Phillips AJ, Ostlere SJ, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 2000; 11: 449-454.
2. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 1996; 6: 345-354.
3. 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.
4. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40: 795-826.
5. Karlsson MK, Ahlberg HG, Karlsson C. Maternity and bone mineral density. *Acta Orthopaedica* 2005; 76: 2-13.
6. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10: 105-118.
7. Kovacs CS. The role of PTHrP in regulating mineral metabolism during pregnancy, lactation, and fetal/neo-natal development. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2014; 12: 142-164.
8. Kovacs CS, Chik CI. Hyperprolactinemia caused by lactation and pituitary adenomas is associated with altered serum calcium, phosphate, parathyroid hormone (PTH), and PTH-related peptide levels. *J Clin Endocrinol Metab*; 80: 3036-3042.
9. Rabbani SA, Khalili P, Arakelian A, Pizzi H, Chen G, Goltzman D. Regulation of parathyroid hormone-related peptide by estradiol: effect on tumor growth and metastasis in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2005; 146: 2885-2894.
10. Frenkel B, Hong A, Baniwal SK, Coetzee GA, Ohlsson C, Khalid O, Gabet Y. Regulation of adult bone turnover by sex steroids. *J Cell Physiol* 2010; 224: 305-310.
11. Sowers M. Pregnancy and lactation as risk factors for subsequent bone loss and osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1052-1060.
12. Karlsson MK, Ahlberg HG, Karlsson C. Female reproductive history and the skeleton- a review. *BJOG* 2005; 112: 851-856.
13. Tremollieres FA, Poilles JM, Drewnaik N, Laparra J, Ribot CA, Dargent-Molina P. Fracture risk prediction using the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1002-1009.
14. Heidari B, Heidari P, Nouroodini HG, Haijian-Tilaki KO. Relationship between parity bone mass in postmenopausal women according to number of parities and age. *J Reprod Med* 2013; 58: 389-394.
15. Schnatz PF, Barker KG, Marakovitz KA, O'Sullivan DM. Effects of age at first pregnancy and breast-feeding on the development of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2010; 17: 1161-1166.
16. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LM, Dibba B, Beavan SR, Cole TJ. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 685-692.
17. 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.
18. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-Consumer/>.

19. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitaminD-HealthProfessional/>.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
21. Kovacs CS. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium and lactation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 468-475.
22. Smith R, Athanasou RA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM* 1995; 88: 865-878.
23. Ofluoglu O, Ofluoglu D. A case report: pregnancy-induced severe osteoporosis with eight vertebral fractures. *Rheumatol Int* 2008; 29: 197-201.
24. Nakamura Y, Kamimura M, Ikegami S, Mukaiyama K, Komatsu M, Uchiyama S, Kato H. A case series of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis and review of the literature. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1361-1365.
25. 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.
26. 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.
27. Dunne F, Walters b, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 487-490.
28. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A, George T, George LP, Nikolaos PA, Symeon T. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones (Athens)* 2011; 10: 280-291.
29. Lakhanpal S, Ginsburg WW, Luthra HS, Hunder GG. Transient regional osteoporosis. A study of 56 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1987; 106: 444-450.
30. Arayssi TK, Tawbi HA, Usta IM, Hourani MH. Calcitonin in the treatment of transient osteoporosis of the hip. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 388-397.
31. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Garcia-Perez MA, Cano A. Transient regional osteoporosis. *Maturitas* 2014; 77: 324-329.
32. Anai T, Urata K, Mori A, Miyazaki F, Okamoto S. Transient osteoporosis of the hip in pregnancy associated with generalized low bone mineral density-a case report. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 76: 133-138.
33. 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.

7

Glukokortikoid Osteoporozu

Tanım

Endojen ya da ekzojen olarak hiperkortizolemi, osteoporoz ve kırıklara neden olabilir. Sekonder osteoporozun en sık görülen nedenlerinden kabul edilir.¹

7.1 Genel Bilgi

Genel popülasyondaki steroid osteoporozu prevalansı %0.5 civarındadır. Prevalans; 55 yaş üzeri kadınlarda %1.7 ve 70 yaş üzerinde %2.5 seviyelerine yükselir.²

Türkiye’de, Endokrin ve Metabolizma kliniğine başvuran postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada; kronik glukokortikoid kullanımının %5.4 olduğu görülmüştür.³

Glukokortikoid kullanımının kemik üzerindeki etkileri; kullanım dozu ve süresi-ne bağlıdır. Kırık riski, prednizonun ya da eşdeğerinin 2.5- 7.5 mg/gün ve üzerindeki dozlarında kullanımında; herhangi bir dozda 3 ay ve üzerinde kullanıldığında artmaktadır.⁴

Kırık riskinde artış yüksek glukokortikoid dozlarıyla doğru orantılıdır. Oral glukokortikoid kullanımı; önemli düzeyde, başta vertebra olmak üzere fraktür riskinde artış ile ilişkilidir. Artmış kırık riski, yüksek glukokortikoid dozlarında görülmesine rağmen; 7.5 mg’dan daha düşük, günlük prednizon dozlarında da görülebilir. Kırık riski; glukokortikoid tedavisi başlangıcından sonra hızlıca artar ve kesildikten sonra hızlıca azalır.

Oral glukokortikoid tedavisiyle ilişkili, kemik mineral yoğunluğu (KMY) kaybı; glukokortikoid kullanımının, ilk birkaç ayında yüksek orandadır. İnhal glukokortikoidlerin KMY üzerine olan etkileri daha az belirgindir. Ancak, bazı çalışmalarda; kemik kaybının yüksek inhale glukokortikoid dozlarıyla artış gösterdiği bildirilmiştir. Uzun dönem ve düşük inhale glukokortikoid dozlarıyla, KMY’de önemli kayıplar saptanan çalışmalar da mevcuttur.⁵

Kemik kaybının hızı ilk yılda çok yüksektir ve trabeküler kemiğin %20’sinin kaybıyla sonuçlanabilir. Endojen hiperkortizolizmde, osteoporotik kırıklar %20 gibi değerlerdeyken; uzun süreli oral glukokortikoid kullanımında %30-50 oranında görülebilir.⁶

7.2 Tanı Yaklaşımı / Yöntemleri

Herhangi bir dozda, 3 ay ya da daha fazla sürede glukokortikoid kullanan 40 yaş ve üzeri yetişkinlerin lomber ve kalçanın KMY'sinin değerlendirilmesi; DXA ölçümü ile önerilir. 40 yaşın altındaki yetişkinlerde yüksek doz (≥ 10 ay) kullanımında DXA ölçümü önerilmektedir. Herhangi bir dozda, 3 ay ya da daha fazla sürede glukokortikoid kullanan hastalarda fragilite fraktürü olmasa da, KMY normal olsa da kırık risk değerlendirilmesinin yapılması önerilir.⁷ Direkt radyografiler; kırıkların saptanmasını sağlar.

İleri ölçüm tekniklerinden, yüksek rezolüsyon mikro-bilgisayarlı tomografi (BT) ve mikro-manyetik rezonans görüntüleme (MRG); kemik mimarisinin üç boyutlu görüntülenmesini sağlar.⁸

Glukokortikoid kullanan hastalarda, kırık riskinin değerlendirilmesi; KMY, kırık için klinik risk faktörlerinin gözden geçirilmesi ve serum 25-hidroksivitamin D ölçümünü kapsar. Glukokortikoid dozu ve kullanım süresi arttıkça, kırık riski yükselir. Ancak, glukokortikoid kullanan hastalarda; postmenopozal osteoporozda görülen KMY değerlerine göre daha yüksek KMY değerlerinde kırık görülebilir. Kırık riski, glukokortikoid kesildikten sonra azalır. Ancak, düzelme yavaştır ve sıklıkla tam düzelme olmaz.⁹

7.3 Klinik Bulgular

Glukokortikoid osteoporozunda görülen klinik bulgular; osteoporozun diğer nedenleriyle oluşan bulgularla aynıdır. Sıklıkla, kırık gelişinceye kadar, osteoporozu tanımlayıcı klinik bulgu yoktur.¹⁰

Glukokortikoid artışının tanımlanması açısından gelişmiş olabilecek klinik bulgular (trunkal obezite, ödem, stria, deride atrofi, ekimoz, miyopati, jinekomasti, pubik kıl paterninde değişiklik, vb.) dikkate alınmalıdır.¹¹

Kronik glukokortikoid tedavisi alan hastaların %30-50'sinde artmış kırık riski vardır.¹⁰ Kırık riski; tedavi dozu, günlük ve kümülatif dozu (30 gram oral prednizolon/yıl) ile ilişkilidir. Glukokortikoid tedavisinin başlangıcının ilk 3-6 ayında, kırık riski yüksektir. Vertebra ve femur boynu kırıkları sık görülür. Vertebra kırıkları geliştiğinde; sıklıkla asemptomatik seyir görülür. Ancak, göğüs ya da karın direkt radyografilerinde rastlantısal görülebilir. Glukokortikoid kesilince, kırık riski azalır. Semptomatik vertebra kırıkları öncesinde travma öyküsü yoktur. Tipik olarak; ani eğilme, ağırlık kaldırma ya da öksürük sonrasında akut sırt ağrısı görülebilir. Vertebra kırığı varlığı; gelecekte gelişebilecek tüm kırıklar için prediktif öneme sahiptir.^{12,13}

Glukokortikoid kullanımında kırık gelişimini arttıran risk faktörleri:

- İleri yaş
- Vücut-kütle indeksinin düşük olması

- Sık düşmeler
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Sigara içiyor olmak
- Günde 3 üniteden fazla alkol almak
- Günlük glukokortikoid dozunun yüksek olması
- Kümülatif glukokortikoid dozunun yüksek olması
- i.v. pulse glukokortikoid tedavisi ve aksiyel KMY ölçümünde azalma.

7.4 Laboratuvar Değerlendirme

Kırık hikayesi olan ya da KMY'de T-skoru ≤ -2.5 olan kişiler; D vitamini yetmezliği, hiperparatiroidizm ya da hipogonadizm gibi osteoporozun sekonder nedenlerini dışlamak için değerlendirilmelidir. Glukokortikoid kullanan hastalarda KMY normal olsa da D vitamin düzeyi ölçülmelidir.

7.4 Tedavi

Glukokortikoide bağlı kemik kaybı; özellikle risk gruplarında (yaşlı, önceden frajilite kırığı varlığı) belirgin olmak üzere, hızlı bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Diğer kişilerde; klinik risk faktörleri ve kemik mineral yoğunluğu, tedavinin belirlenmesine yardımcıdır.

7.4.1 Önlem ve Tedavi Stratejileri

Öncelikle, glukokortikoid dozu azaltılmalıdır. Ekzojen alım varsa; tedavi edebilen en düşük dozda kullanılmalıdır. Endojen glukokortikoid artışı varsa, patolojik bozukluğun nedeni tedavi edilir.

Kullanılan glukokortikoid dozu; ihtiyacı karşılayabilecek en düşük ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Kemik kaybının ve kas atrofisinin gelişmesini önlemek için ağırlık taşıyıcı egzersizler önerilir. Sigara ve alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Kaliteli beslenme sağlanmalıdır.

Glukokortikoid kullanan hastalara (herhangibir dozda, ≥ 3 ay), kalsiyum (1000-1200 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) desteği önerilirken; bazı hastalara farmakolojik (antirezorptif ya da anabolik) tedavi önerilir.¹³

Glukokortikoid tedavisi başlanan ve tedavi altındaki, tüm postmenopozal kadınlar ve >50 yaş erkeklerde osteoporoz/kırık risk faktörleri değerlendirilir. Kırık risk değerlendirme (FRAX) programı ile kırık olasılığının değerlendirilmesi önerilir.

FRAX ile hesaplanan risk analizine göre; 10 yıllık kalça kırığı olasılığı $\geq 3\%$ ya da kombine majör osteoporotik kırık kırık olasılığı $\geq 20\%$ durumunda tedavi oldukça yararlı olabilir.

FRAX değerlendirmesine göre glukokortikoid kullanmakta olan şu hastalarda farmakolojik tedaviye başlanması önerilir:

- Düşük riskli kişilerde (10 yıllık kalça kırığı olasılığı \leq %1 ya da kombine majör osteoporotik kırık olasılığı $<$ %10): glukokortikoid dozu \geq 7.5 mg/gün ise bisfosfonat tedavisine başlanmalıdır.
- Orta riskli kişilerde (10 yıllık kalça kırığı olasılığı %1-3 arası ya da kombine majör osteoporotik kırık olasılığı %10-19 arası): bisfosfonat (alendronat, risedronat, zoledronat) tedavisine başlanmalıdır.
- Yüksek riskli kişilerde (10 yıllık kalça kırığı olasılığı \geq %3 ya da kombine majör osteoporotik kırık olasılığı \geq %20): glukokortikoid dozu ne kadar sürede ve miktarda olursa olsun, bisfosfonata başlanmalıdır. Glukokortikoid dozu \geq 5 mg/gün, süre \leq 1 ay ya da herhangi bir glukokortikoid dozu $>$ 1 ay kullanımı; teriparatid tedavisi alternatif olabilir.^{14,15}

7.5 Farmakolojik Tedavi

- $>$ 50 yaş erkekler ve postmenapozal kadınlar; 7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, \geq 3 ay süreyle alıyorsa farmakolojik tedavi önerilir.
- T skorları -1.0 ve -2.5 arasında olan, \geq 50 yaş erkekler ve postmenopozal kadınlar, kronik olarak glukokortikoid ile tedavi edilecekse; doz ve süreden bağımsız olarak farmakolojik tedavi önerilir.
- İlk değerlendirmede osteoporozu olan (önceden frajilite kırığı ve/ya da bir KMY T-skoru \leq -2.5) \geq 50 yaş erkekler ve postmenopozal kadınlar, kronik olarak glukokortikoid ile tedavi edilecekse; doz ve süreden bağımsız olarak farmakolojik tedavi önerilir.^{12,13}
- Premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, \geq 3 ay süreyle) kullanırken, frajilite kırığı gelişirse, farmakolojik tedavi önerilir.
- Premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, \geq 3 ay süreyle) kullanırken, frajilite kırığı görülmemesine rağmen, hızlanmış kemik kaybı (\geq %4/yıl) varsa farmakolojik tedavi önerilir.
- $<$ 50 yaş erkekler için; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, \geq 3 ay süreyle) kullanırken, frajilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir.
- $<$ 50 yaş erkekler için; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, \geq 3 ay süreyle) kullanırken, frajilite kırığı görülmemesine rağmen, hızlanmış kemik kaybı (\geq %4/yıl) varsa farmakolojik tedavi önerilir.^{16,17}

7.5.1 Farmakolojik Tedavinin Seçimi

- **Erkek ve postmenapozal kadınlar:** İlk tedavi seçeneği bisfosfonatlardır. Alendronat¹⁸ ya da risedronat¹⁹ kullanımı; glukokortikoide bağlı

osteoporozda etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmesi nedeniyle tercih edilir. Oral bisfosfonat alımı tolere edilemiyorsa; i.v. zoledronik asit kullanımı alternatif olarak kabul edilir.¹⁵ Glukokortikoide bağlı osteoporoz önlem ve tedavisinde oral ibandronat kullanımının etkinliğini araştıran çok az çalışma vardır.²⁰

Teriparatid, glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde; fiyat, subkutan kullanımı ya da diğer uygun ilaçların varlığı nedeniyle, ilk tercih edilen ilaç değildir. Ancak, postmenapozal kadın ve erkeklerde kullanımının önerildiği durumlar:

- Şiddetli osteoporozu olan (T skoru ≤ -3.5 ve kırık olmayan ya da T skoru ≤ -2.5 ve fragilite kırığı olan) hastalarda; teriparatid kullanılabilir.
- Bisfosfonatı hiçbir şekilde tolere edemeyen ya da bisfosfonat tedavisinden, bir yıl sonra kırık görülen hastalarda kullanılabilir.
- Teriparatid, premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanırken, fragilite kırığı gelişmişse ya da hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%/yıl$) varsa kullanılabilir (epifiz plaklarının kapanmış olduğundan emin olunmalıdır).²¹
- Kalsitonin, glukokortikoide bağlı osteoporozda; kırık riskini azaltmadığı için önerilmez.
- Denosumab, glukokortikoide bağlı osteoporoz tedavisinde bazı hastalarda faydalı olabilir. Ancak denosumab tedavisinin kesilmesi sonrasında vertebral kırık riskinin artması nedeniyle tedavi kesilmesi sonrası alternatif başka bir tedavi (bisfosfonatlar gibi) verilmesi önerilmektedir.
- Semptomatik hipogonadal erkek için; kontrendikasyon olmadığında, testosteron replasman tedavisi önerilir. Asemptomatik hipogonadal erkekler; yüksek doz glukokortikoid tedavisi verilecekse, potansiyel yarar (kas, enerji, lipido) için testosteron tedavisi düşünülebilir.²²

- **Premenopozal kadınlar:** Kırık ya da hızlanmış kemik kaybında; bisfosfonatlar genellikle seçilecek ilaçlardır. Teriparatid alternatif olarak seçilen tedavi ilacıdır. Hipogonad, premenopozal kadınlar; glukokortikoid alıyor ya da yeni başlanıyorsa; kontrendikasyon olmadığında, östrojen/progesteron replasman tedavisi önerilir.²³

7.6 Tedavi Takibi

Glukokortikoid tedavisinin başlangıcında ve 1 yıl sonra KMY ölçümü önerilir. Eğer, KMY stabil ya da iyileşmişse; KMY ölçümlerine, daha az sıklıkta (her 2 ya da 3 yılda) devam edilir. Glukokortikoid kesilmiş ve KMY stabil olduğunda; ölçümler 5 yıllık aralarla yeterli olabilir.

Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçlerinin ölçümü yapılabilir. Ancak, kemik rezorpsiyon belirteçlerinden, Tip 1 kollojenin N telopeptid ya da C telopeptid düzeyleri; glukokortikoid alan kişilerde, postmenopozal kadınlardakine benzer değişiklik gösterir. Ancak, kemik rezorpsiyon belirteçleri, inflamatuvar aktivitedeki değişiklikten de etkilenebilir. Azalmış kemik rezorpsiyonundan daha çok, glukokortikoid kullanılmaya başlandıktan sonra hastalık aktivitesindeki azalmayı yansıtır olabilir.¹³ Bu nedenle, glukokortikoid kullanımı sırasında; klinik durum hakkında az bilgi verebileceği unutulmamalıdır.²⁴

Glukokortikoid Osteoporozu TEMD önerileri

- Glukokortikoid tedavisi (prednizonun ya da eşdeğerinin 2.5- 7.5 mg/gün ve üzerindeki dozlarında); kemik kaybı ve kırık riskiyle (tedavinin ilk birkaç ayında daha yüksek risk) ilişkilidir. Kullanılan glukokortikoid dozu; ihtiyacı karşılayabilecek en düşük ve en kısa sürede kullanılmalıdır. Ağırılık taşıyıcı egzersizler önerilmeli, sigara ve alkol kullanımı yasaklanmalıdır (Sınıf C).
- Kronik ya da ≥ 3 ay süreyle glukokortikoid tedavisi verilecek tüm hastalara; kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) desteği önerilir (Sınıf B).
- Yerleşmiş osteoporozu (T-skor ≤ -2.5 ya da frajilite kırığı) olan, glukokortikoid tedavisi alan ya da başlanacak (herhangi bir dozda ya da sürede) ≥ 50 yaş erkek ve postmenapozal kadınlara farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf A).
- T-skor ≤ -1 ile -2.5 arasında olan, glukokortikoid tedavisi alan ya da başlanacak (herhangi bir dozda ya da sürede) ≥ 50 yaş erkek ve postmenapozal kadınlara farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B).
- >50 yaş erkekler ve postmenapozal kadınlar; 7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle alıyorsa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf C).
- Premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanırken, frajilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B). Aynı hasta grubunda, frajilite kırığı yok, hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%/yıl$) varsa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf C).
- <50 yaş erkekler için; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanırken, frajilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir. (Sınıf B) Aynı hasta grubunda, frajilite kırığı yok, hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%/yıl$) varsa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B).
- Erkek ve postmenopozal kadınlar için ilk tedavi seçeneği bisfosfonatlardır. (Sınıf B) Alendronat ya da risedronat, diğer oral bisfosfonatlara göre tercih edilir. Oral alım sağlanamıyorsa; i.v. zoledronik asit kullanılabilir.
- Teriparatid, genellikle, tedavi ya da önlem amacıyla ilk tedavi seçeneği değildir. Ancak, bisfosfonatları tolere edemeyenlerde, diğer tedavi seçeneklerine göre tercih edilebilir (Sınıf B).

Glukokortikoid Osteoporozu TEMD önerileri (devamı)

- Hipogonadal, doğurganlık çağındaki kadınlar; glukokortikoid alıyor ya da başlanıyorsa; kontrendikasyon olmadığında, östrojen/progesteron replasman tedavisi önerilir (Sınıf B).
- Premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanıyorken, fragilite kırığı gelişmişse ya da hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%/yıl$) varsa bisfosfonat tedavisi önerilir (Sınıf B).
- Semptomatik hipogonadal erkek için; kontrendikasyon olmadığında, testosteron replasman tedavisi önerilir (Sınıf B).
- Glukokortikoid tedavisinin başlangıcında ve 1 yıl sonra KMY ölçümü önerilir. Eğer, KMY stabil ya da iyileşmişse; KMY ölçümlerine daha az sıklıkta (her 2 ya da 3 yılda) devam edilir.

Kaynaklar

1. Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, et al. Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293: 1463-6.
2. Walsh L.J, Wong C.A, Pringle M, Tattersfield A.E. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. Brit Med J 1996; 313(7053): 344-6.
3. Gültekin S, Arslan M, Topaloğlu O, Delibaşı T. Fracture risk analysis in postmenopausal women with the current methods. J Clin Anal Med 2015; 6(5): 541- 4.
4. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13: 777- 87.
5. www.nos.org.uk/NetCommunity/Document.Doc.
6. Dale Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2001; 16: 97-103.
7. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. Ann Intern Med 1994; 120: 207-10.
8. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int 2007; 18: 1319-28.
9. Kalpakcioglu BB, Engelke K, Genant HK. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. Bone 2011; 48: 1221-31.
10. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian J.P, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Trends Endocrinol Metab 2006; 17(4): 144-9.
11. Dannekiold-Samsoe B., Grimby G. The influence of prednisone on the muscle morphology and muscle enzymes in patients with rheumatoid arthritis. Clin Sci (Lond) 1986; 71(6): 693-701.
12. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35 (2): 375-82.
13. Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. JAMA 2006; 295: 1300-3.
14. Guidelines Writing Group for the Royal College for Physicians of London. Osteoporosis: Clinical Guidelines for Prevention and Treatment. London: Royal College for Physicians; 2002.

15. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515-26.
16. Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001347.
17. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
18. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
19. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
20. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 743-9.
21. Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 16-21.
22. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 197-213.
23. Hall GM, Daniels M, Doyle DV, Spector TD. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1499-1505.
24. Adler R.A, Hochberg M.C. Suggested Guidelines for Evaluation and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med* 2003; 163(21): 2619-2624.

8

İlaçlar ve Metabolik Kemik Hastalıkları

Tanım

Günlük pratiğimizde sık kullandığımız ilaçların bir kısmı kemik mineral metabolizması üzerinde olumsuz etkilere sahiptir.

8.1 Genel Bilgiler

Günümüz tıbbının en önemli sorunu kronik hastalıklardır. Kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir kısmı kemik mineral metabolizması üzerinde farklı mekanizmalar ile olumsuz etkilere neden olabilmektedir.^{1,2} İlaçların bir kısmı yüksek tedavi dozlarında kontrolsüz olarak uygulandığı için bu etkileri gösterir. Bazıları ise terapötik doz aralıklarında bile olumsuz etkilere neden olabilir. Kemik mineral metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olan, sık kullanılan bazı ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir. Bazı ilaçlar ise uzun süreli kullanımda KMY ölçümlerini olumlu yönde etkileyebilir. Ancak bu ilaçların (örn; tiazid diüretikleri, statinler, beta blokerler ve nitratlar), kırık riskini azalttığını gösteren bilgiler mevcut değildir.

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

Bu kişilerde diğer risk faktörlerinin de değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Osteoporoz riskini artıran ilaç kullananlarda yaş sınırı aranmaksızın DXA ile kemik dansitometre ölçümü yapılmalıdır. Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) programı kullanılarak kırık riski hesaplanabilir.

Tablo 1. Kemik mineral metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olan bazı ilaç grupları

- Sistemik glukokortikoidler
- Levotiroksin
- Antikoagülanlar (Heparin ve warfarin)
- Antidepresanlar (Selektif serotonin geri alım inhibitörleri)
- Loop diüretikleri
- Proton pompa inhibitörleri
- Antiepileptikler
- Aromataz inhibitörleri
- GnRH agonistleri
- Antineoplastik ilaçlar
- Siklosporin
- Metotreksat
- Lityum
- Tiazolidindionlar
- Antiretroviral ilaçlar
- Vitamin A (>1,5 mg/gün retinol)

8.2 Tirotoksikoz, Tiroid Hormon Tedavisi ve Osteoporoz

8.2.1 Genel Bilgiler

Nedeni ne olursa olsun, aşikar ya da subklinik hipertiroidizm olan kişilerde kemik kaybı ortaya çıkar ve kırık riski artabilir. Tiroid hormonunun osteoklastlar ve osteoblastlar üzerindeki direkt etkileri kemik mineral kaybından büyük ölçüde sorumludur.³ Ancak söz konusu kemik mineral kaybı her zaman kırık riskinde artışa neden olmayabilir. Kırık riskini arttıran faktörler TSH supresyonunun miktarı ve hastaya ait kırıklarla ilişkili diğer bireysel faktörlerdir (yaş, cinsiyet, sigara içimi vb.).⁴

Aşırı TSH supresyonu KMY'de azalmaya neden olduğu için yıllık TSH ölçümleri yapılmalı, hipotiroid olgularda tiroid kanseri söz konusu değilse tiroid hormon replasmanı TSH > 0,5 mIU/L olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kalsiyum ve D vitamini ilavesi yapılmalı, kırık riski yüksek olgular antirezorptif ilaçlar ile tedavi edilmelidir. Bununla birlikte, uzun süreli TSH supresif tedavinin bisfosfonatların KMY üzerine olumlu etkilerini azaltabileceği bilinmelidir.

Tiroid Hormon Replasman Tedavisi Sırasında Kemik Koruması - TEMD Önerileri

- Osteoporoz ve kırık riskini önlemek için supresyon dozunda tedavi alanlarda olabilecek en düşük etkin dozları kullanmak gerekir (Sınıf A).
- Replasman tedavisi verilen olgularda TSH alt sınır 0,5 mIU/L olacak şekilde ayarlanmalıdır. (Sınıf A).
- Yeterli kalsiyum ve D vitamini (800-1500 IU) desteği sağlanmalıdır (Sınıf B).
- Osteoporoz bulunan olgulara antirezorptif tedavi verilmelidir (Sınıf A).

8.3 Antikoagulan Kullanımı ve Osteoporoz

8.3.1 Warfarin

Warfarin, K vitamini düzeylerini azaltıp, osteokalsinin karboksilasyonunu bozarak kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir. Ancak, bu etkilerin klinik açıdan önemi belirsizdir. Bazı kesitsel çalışmalar uzun süreli warfarin kullanan kişilerde osteoporoz sıklığında ya da kırık riskinde artış bildirmişse de bu bulgular başka çalışmalarda desteklenmemiştir. Warfarin kullanan kişilerde kemik mineral metabolizmasını korumaya yönelik spesifik bir önleme gerek yoktur.¹

8.3.2 Heparin

Heparin kemik oluşumunu engelleyip, kemik yıkımını arttırarak kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir.⁵ Genellikle kısa süreli uygulanması nedeniyle, söz konusu etkilerin klinik önemi olmaz. Ancak, uzun süreli heparin kullananlarda KMY azalır. Gebelerde uzun heparin kullanımına bağlı osteoporoz ve osteoporotik fraktürler geliştiği bildirilmektedir.⁶ Tedavi sonlandırıldıktan sonra KMY artar. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin KMY üzerindeki olumsuz etkilerinin daha az olduğuna inanılır. Ancak, bu konudaki kanıtlar çoğunlukla küçük çaplı gözlemsel verilere dayanmaktadır. Prospektif bir çalışmada, iki grup ilacın KMY ve kırık riski üzerindeki etkilerinin farklı olmadığı bildirilmiştir.⁷

Yeni kuşak oral antikoagulan ilaçların KMY üzerindeki etkilerinin daha iyi olduğu söylenmekle birlikte, öneride bulunmak için yeterli bilgi mevcut değildir.

Heparin Warfarin Kullanımı Önleme ve Tedavi için TEMD Önerileri

- Osteoporozu olan ya da yüksek riskli kişilerde uzun dönem antitrombotik yada antikoagulan tedavi gereksinimi olduğunda, hastanın diğer risk faktörleri değerlendirilerek düzeltilebilir risk faktörleri düzeltilmeli, hastalarda yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı sağlanmalıdır.

8.4 Antidepresanlar

Gözlemsel çalışmalarda, hem trisiklik antidepresanları (TSA) hem de selektif serotonin geri emilim inhibitörlerini (SSGI) kullanan kişilerde kırık riskinde artış bildirilmektedir.⁸ Kırık riskinde artış daha çok kalça ve vertebra dışı bölgelerdedir. Söz konusu risk artışının mekanizması tam olarak bilinmemektedir.^{1,2} Ayrıca, çalışmalar nedensellik açısından da yeterli bilgi vermemektedir. Mevcut bilgiler gözlemsel çalışmalara dayandığı için TSA ile SSGI arasında risk açısından bir ayırım yapmak da mümkün görünmemektedir.

TEMD Önerileri

- Antidepresan kullanılacak olgularda düşmeyi önleyici tedbirler alınmalı, yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesinde bulunulmalı, sigara içiyorsa bırakılmalıdır^{1,2} (Sınıf D).
- Özellikle osteoporozla ilişkili diğer risk faktörleri de bulunan kişilerde DXA ile KMY ölçülmeli ve takip edilmelidir (Sınıf A).

8.5 Loop Diüretikleri

Henle kulbunda kalsiyum geri emilimini önleyerek negatif kalsiyum dengesine yol açabilir. Bazı çalışmalar, uzun süreli furosemid kullanan kişilerde osteoporoz ve osteoporotik kırık riskinde artış bildirmiştir.^{13,14} Ancak, başka çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir.¹⁵ Sonuç olarak furosemid kullanılan olgularda osteoporoz gelişeceği hakkındaki bilgiler güçlü kanıtlara dayanmadığı için, yarar zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır.

8.6 Proton Pompa İnhibitörleri

Kalsiyum emilimi için mide asiditesinin yeterli olması gerekir. Bu nedenle mide asidini azaltan tedaviler kalsiyum emilimini bozabilir. Yaşlanmanın da kalsiyum emilimini bozduğu dikkate alındığında, özellikle postmenopozal kadınlarda proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kemik mineral yoğunluğunu azaltması mümkündür.² Söz konusu ilaçlar osteoporotik kırık riskinde minimal ama anlamlı bir artışa neden olabilir.^{16,17} Söz konusu risk artışı, PPI kullanım süresi ve eşlik eden diğer risk faktörleri ile de ilgilidir.² Uzun süreli PPI kullanmak zorunda kalan postmenopozal kadınlarda, diyetle kalsiyum alımını arttırmak daha akılcı olacaktır. Ayrıca böyle hastalarda, emilimi için asit varlığı gerekmeyeceği için, kalsiyum sitrat gibi preparatları kullanmak daha uygundur.

PPI Önleme ve Tedavi için TEMD Önerileri

- PPI kullananlarda kalsiyum ve D vitamini ilavesi yapılmalıdır. Emilimi asitten bağımsız olan kalsiyum sitrat preparatları da tercih edilebilir (Sınıf C).

8.7 Antiepileptikler

Epilepsi toplumda görülme sıklığı %1 civarında olan bir hastalıktır. Günümüzde antiepileptik ilaçlar sadece epilepsi tedavisinde değil, aynı zamanda migren tipi baş

ağrıları, bipolar bozukluklar ve kronik ağrı tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁸ Antiepileptik ilaçlar sitokrom P 450 enzim indüksiyonu ile D vitamini katabolizmasını hızlandırır ve parathormon düzeylerinde artmaya, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonuna neden olur. İlaçların bu etkileri, epilepsi hastalığının kendisinin düşme ve nöbet riskini arttırması yüzünden, antiepileptik ilaç kullanan kişilerde KMY'de azalma ve kırık riskinde artış önemli bir sorun olabilir. Beş yıldan uzun süredir antiepileptik ilaç kullanan ve osteoporotik kırık açısından başka risk faktörlerine de sahip olan hastalarda, KMY'nin değerlendirilmesi ve yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği yapılması önerilir. Uygun dozun ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, günlük en az 1200 mg kalsiyum ve 800 IU D vitamini alınması önerilmektedir.¹⁸

Antiepileptik İlaçlar ve TEMD Önerileri

- Osteoporoz riski yüksek olan bireylerde eski antiepileptik ilaçların yerine kemik üzerine daha güvenilir olan yeni antiepileptiklerin başlanması düşünülmelidir (Sınıf D).
- Beş yıldan uzun süredir antiepileptik ilaç kullanan ve osteoporotik kırık açısından başka risk faktörlerine sahip olan hastalarda KMY'nin değerlendirilmesi önerilir (Sınıf C).
- D vitamin düzeylerinin takip edilmesi, özellikle enzim indüksiyonuna neden olan antiepileptik ilaç kullananlarda daha yüksek dozlarda vitamin D ihtiyacı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Sınıf D).

8.8 Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri, meme kanseri tedavisinde önemli bir ek tedavi olup, östrojen reseptörü pozitif hastalığı olan postmenopozal kadınlarda hastalısız yaşam süresini uzatmakta ve metastatik hastalık gelişimini azaltmaktadır. Aromataz inhibitörleri, adrenal androjenlerin östrojene dönüşümünü önleyerek dolaşımdaki östrojen düzeylerinde hızlı bir düşmeye neden olur. Aromataz inhibitörlerinin kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin nedeni, östrojen düzeylerinde neden oldukları bu hızlı düşmedir.^{19,20}

Anastrozol, letrozol, eksemestan gibi ilaçlarla yapılan tüm çalışmalarda 2-5 yıllık periyotta kalça, ve vertebrada kemik kaybı gösterilmiştir. Ancak, bu ilaçların osteoporoz ve kırık riski açısından birbirleriyle karşılaştırıldığı klinik çalışma yoktur. Çalışmalarda gözlemlenen kırıkların çoğunluğunu vertebra kırıkları oluşturmaktadır.

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 iki yılda bir tekrarlanmalıdır. Aromataz inhibitörlerini kullanan kadınların düzenli

egzersiz yapmaları, sigara içiyorlarsa bırakmaları, kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) desteği kullanmaları önerilmelidir. İki ya da daha fazla risk faktörü olan (aile öyküsü, düşük vücut ağırlığı gibi), önceden osteopenisi olan veya osteoporozu tespit edilmiş olan kadınlarda bisfosfonat tedavisi düşünülmelidir. Eğer aromataz inhibitörleri başlanmadan önce osteoporoz mevcutsa osteoporoz tedavisine başlanması gereklidir.

Aromataz inhibitörlerine bağlı kemik kaybına yönelik olarak, öncelikle bisfosfonat tedavisi kullanılmalıdır. Denosumab, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)'a karşı monoklonal bir antikör olup, aromataz inhibitörüne bağlı kemik kaybını önlemede etkili bulunmuştur. Oral ya da i.v. bisfosfonat tedavisini tolere edemeyen olgularda denosumab tedavisi uygulanmalıdır.

Aromataz İnhibitörleri - TEMD Önerileri

- Aromataz inhibitörüne başlanmadan önce, risk faktörleri, bazal KMY, vitamin D durumu ve kalsiyum alımı değerlendirilmelidir (Sınıf B).
- KMY'si normal olan ve diğer risk faktörleri bulunmayan kadınlarda ilaç kullanımı sırasında risk ve KMY değerlendirmesi her yıl tekrarlanmalıdır (Sınıf B).
- İki ya da daha fazla risk faktörü olan ve önceden osteopenisi olan ya da osteoporozu tespit edilmiş olan kadınlarda bisfosfonat tedavisine başlanmalıdır (Sınıf B).
- Eğer aromataz inhibitörlerine başlamadan önce osteoporoz mevcutsa, osteoporoz tedavisine de başlanması gereklidir (Sınıf A).

8.9 Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Agonistleri

Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) agonistleri metastatik prostat kanseri olan erkeklerde antiandrojenik etkilerinden yararlanmak üzere kullanılırlar. GnRH agonistleri, kemik döngüsünün hızlanmasına neden olarak KMY'yi azaltır ve kırık riskini artırır.²¹ İlacın kullanılması ile azalan KMY'de ilaç bırakıldıktan sonra bir miktar artış görülür.²²

Osteoporoz riski nedeniyle GnRH agonistleri ile tedaviye başlamadan önce tüm erkeklerde KMY değerlendirilmelidir. Elli yaşın üzerindeki her erkeğin yeterli kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (800 IU/gün) alması zaten önerilmelidir. Eğer kişide KMY değerleri normalse, GnRH agonistleri ile tedavi sırasında kalsiyum ve D vitamini desteği ile birlikte yılda bir defa KMY ölçümü tekrarlanmalıdır. KMY'de osteopeni saptanan erkekler ise 10 yıllık kalça kırığı riski açısından Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) ile değerlendirilmelidir. Eğer FRAX ile hesaplanan 10 yıllık kalça kırığı riski \geq %3 ise kalsiyum ve D vitamini tedavisine ilave olarak denosumab (60 mg subkutan 6 ayda bir), zoledronik asit (5 mg i.v. yılda bir) ya da alendronate (70

mg oral haftalık) tedavisine başlanmalıdır.²³ Ayrıca, tedavinin olumsuz sonuçlarını önlemek için, sigaranın bırakılması, aşırı alkol alımından kaçınılması, yer çekimine karşı düzenli egzersiz yapılması önerilmektedir.²¹

Kemik metastazı olan tedaviye dirençli olgularda osteoklastik aktiviteyi önlemek için bisfosfonatlar²³ ya da denosumab kullanılmalıdır.^{23,25} Bu olgularda denosumab etkinliğinin zoledronik asitten daha iyi olduğu bildirilmektedir. GnRH agonistleri kullanan ve kemik metastazı mevcut olmayan olgularda da, osteoporoz gelişmiş ise tedaviye başlanmalıdır. Bu olgularda denosumab ile bisfosfonatın birbirlerine üstünlüğüne dair karşılaştırmalı çalışma yoktur. Maliyet etkinlik nedeniyle tedavide öncelik bisfosfonatlara verilebilir.

GNRH Agonistleri - TEMD Önerileri

- Tedavi başlamadan önce KMY ve kırık riski değerlendirilmelidir (Sınıf D).
- Tedavi süresince KMY ölçümleri yıllık olarak tekrarlanmalıdır (Sınıf D).
- KMY normal bile olsa bütün erkeklerde yeterli kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (800-1500 IU/gün) alımı sağlanmalıdır (Sınıf B).
- Osteopeni saptanan ve FRAX ile 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ olan, osteoporozu olan ya da frajilite kırığı gelişen, kemik metastazı olan erkeklerde kalsiyum ve D vitamin desteğine ilave olarak bisfosfonat tedavisi ya da denosumab kullanılmalıdır (Sınıf A).

8.10 Kemoterapötik İlaçlar ve Osteoporoz

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ilaçları farklı mekanizmalar ile osteoporozu yol açabilirlerse de, en yaygın görülen neden, hipogonadizmdir.²⁵ Bazı ilaçlar ise kemik metabolizması üzerindeki direkt etkileri ile de olumsuz sonuçlar doğurabilir. Örneğin; yüksek doz metotreksat kullanımı, osteoblastik aktiviteyi azaltıp, osteoklastik aktiviteyi artırarak KMY azalmasına ve kırıklara neden olabilir. İfosamid, renal tubuler hasara neden olarak kalsiyum ve fosfat kaybına ve osteomalaziye neden olabilir.²⁶ İmatinibin kemik metabolizmasını etkilediğini gösteren bazı çalışmalar olsa da, mekanizması ve klinik sonuçları net değildir.

8.11 Kalsinörin İnhibitörleri

Organ transplantasyonu uygulanan hastalarda glukokortikoidlerle birlikte kullanılan immünsupresan ilaçlardır. Siklosporin ve takrolimus, in vivo kemik rezorpsiyonunu artırarak kemik kaybına neden olmaktadır. Kırık riski hastanın yaşı ve altta yatan hastalığıyla ilişkilidir. Kemik kaybı tedavinin ilk aylarında ortaya çıktığı için tedaviye erkenden başlanmalıdır. Kemik kaybına karşı kalsiyum ve D vitamini ilavesi ile antirezorptif tedavi düşünülmelidir.

Önleme ve Tedavi için TEMD Önerileri

- Kalsinörin inhibitörleri kullanacak/kullanmakta olan kişilerde Ca, P, D vitamini PTH düzeylerinin ölçümü ve KMY değerlendirmesi önerilir (Sınıf C).
- Osteoporozu olanlar ve osteopenisi olup yüksek risk taşıyanlar için bisfosfonat verilmelidir (Sınıf B).
- Kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (1500-2000 IU/gün) alımı sağlanmalıdır (Sınıf B).

8.12 Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar (TZD), PPAR-gama nükleer transkripsiyon faktörünün agonistleridir. Tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar, osteoblast farklılaşmasını ve foksionunu bozarak kemik oluşmasını etkiler. TZD kullanan hem erkek hem de kadın diyabetlilerde KMY'de azalma bildirilmiştir.^{27,28} TZD kullanımı ile ilgili bilgilerin önemli kısmı roziglitazon ile ilgili çalışmalara ait olmakla birlikte, pioglitazon kullananlarda da riskin mevcut olduğu bildirilmiştir. TZD kullanan kadınlarda, özellikle ekstremitelerde distal bölgelerinde (ön kol, el bileği, ayak bileği, fibula vb.) kırıklar bildirilmiştir. Erkeklerde kırık riskinde artış gösterilmemiştir.

TEMD Önerileri

- Özellikle osteoporozu olan ya da osteopeni ile birlikte yüksek kırık riski taşıyan kadınlarda diyabet tedavisi için TZD kullanılmasından kaçınılması uygun olur (Sınıf B).

8.13 Antiretroviral Tedavi

Antiretroviral ilaçlar Human Immun Deficiency Virus (HIV)'den etkilenen bireylerde morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri olan ilaçlardır. Kemik rezorpsiyonunu arttırıp, yapısını azaltarak KMY'yi azaltır. Alendronat ya da zoledronik asite ek olarak kalsiyum ve D vitamini ile tedaviye başlanır.

Önleme ve Tedavi için TEMD Önerileri

- Bisfosfonatlar antiretroviral ilaçla birlikte başlanabilir (Sınıf D).
- Kalsiyum (1200 mg/gün) ve D vitamini (1500-2000 IU/gün) alımı sağlanmalıdır (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2014 Oct;6(5):185-202
2. Rosen HN. Drugs that affect bone metabolism. In UpToDate (ErişimAğustos 2019)
3. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating

- hormone cöncentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):186-93.
4. Ross SD. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy. Uptodate (Erişim Ağustos 2019)
 5. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res.* 2008; 122(3):293-8
 6. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, Barón AE, Barton PL. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar; 170(3):862-9.
 7. Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, DoréC, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2876-80.
 8. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet.* 1998;351(9112):1303-7.
 9. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012; 30:3665-74.
 10. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl 1:S3-18.
 11. Charles L Shapiro, Richard Estell. Evaluation and management of aromatase inhibitor-induced bone loss. UpToDate (Erişim Ağustos 2019)
 12. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol* 2015; 67:825-36.
 13. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreassen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):163-70.
 14. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE, Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(7):735-40.
 15. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, Robbins J, Larson JC, Thomas A, LaCroix AZ. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2009;169(2):132-40.
 16. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011;124(6):519-26.
 17. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48(4): 768-76.
 18. Pack AM, Shane E. Antiepileptic drugs and bone disease. In UpToDate (Erişim Ağustos 2019)
 19. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 2015 Sep;173(3):R131-51.
 20. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, Penson DF, Rosario DJ, Tombal B, Smith MR. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825-36.
 21. Lassemlante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014;45(3):370-81.
 22. Gralow J.R., Biermann J.S., Farooki A., et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 Suppl 3: S1-S50.
 23. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA, Kantoff PW, Finkelstein JS. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(13):948-55.
 24. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M,

- Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C, Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55.
25. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol.* 2000;18(7):1570-93.
26. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol.* 1984;11(1):13-6.
27. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1305-10.
28. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):820-5.

9

Organ Nakli Hastalarında Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları

Tanım

Solid organ ya da hematopoetik kök hücre nakillerinin transplantasyon öncesi ve sonrası dönemlerinde metabolik kemik hastalıkları, osteoporoz ,osteomalazi görülebilir.

9.1 Genel Bilgiler

Organ transplantasyonları 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 yaygın olarak kullanılmaktadır. Transplantasyon öncesi ve sonrası dönemdeki hastalarda osteoporoz riski yüksektir. Kemik kaybı transplantasyon öncesinde altta yatan kronik hastalığa bağlı olarak gelişebilir.

Altta yatan kronik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar loop diüretikleri, warfarin ve heparin gibi ilaçların da kemik üzerine olumsuz etkileri mevcuttur.

Transplantasyon sonrası uygulanan immünsupresifler: glukokortikoidler (GK) ve kalsinörin inhibitörleri kemik kaybına yol açar.^{1,2} GK'lere bağlı kemik kaybı en çok transplantasyon sonrası 3-12. aylar arasında olur. Trabeküler kemikler en fazla etkilenir.

Radyoterapi ve kemoterapiler: radyoterapiler (RT) ve kemoterapiler (KT) 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.

Organ transplantasyonu yapılması planlanan hastalar, transplantasyon yapılmadan önce öykü ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Olası kırıkları tespit etmek için direkt grafiler (spinal), kemik kaybının belirlenmesi ve osteoporozun tanısı için ise kalça ve vertebral kemik mineral yoğunluğu ölçümleri (DXA) kullanılmalıdır. Transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde DXA, kalsiyum, fosfor, PTH, 25(OH)D düzeyleri ile değerlendirilmelidir.

9.2 Klinik Değerlendirme

Organ nakli yapılması planlanan hastalar, transplantasyon yapılmadan önce öykü ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Nakil öncesinde osteoporozun tanısı için DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılmalıdır.³ Nakil sonrası dönemde de periyodik olarak DXA ile KMY değerlendirilmelidir. Bu takibin ne sıklıkla yapılması gerektiği hastanın tedavi öncesi durumu ile ilişkili olmakla birlikte, genellikle takip yılda bir DXA ölçümü ile yapılır. Kemik mineral yoğunluğu azalmış olan kişilerde, kalsiyum, fosfor, PTH, 25(OH)D düzeyleri de tespit edilmelidir.

9.3 Korunma

İskelet sağlığını arttırmak için, daha nakil öncesinden başlayarak alınması gereken önlemler vardır. Bunlar arasında, kullanılan glukokortikoid dozunu mümkün olan en az düzeyde tutmak önemlidir. Ayrıca, sigara içmemek, egzersiz yapmak, yeterli D vitamini ve kalsiyum desteği almak önemlidir.^{3,4}

9.4 Tedavi

Nakil 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.

Nakil öncesinde, vitamin D eksikliği ya da hipogonadizm gibi sekonder osteoporoz yapabilecek nedenler varsa tespit edilmeli ve tedaviye başlanmalıdır.

Nakil öncesinde osteoporozu ya da frajilite kırığı olan olgularda tıbbi tedaviye başlanmalıdır. Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi amacıyla kullanılacak ilk basamak ilaçlar bisfosfonatlardır. Premenopozal kadınlarda bisfosfonata başlanacaksa, çocuk sahibi olma beklentisi sorgulanmalı ve fetüs üzerindeki potansiyel zararlar ile ilaçtan beklenen fayda iyi değerlendirilmelidir.^{3,4}

9.5 Böbrek Transplantasyonu

Böbrek transplantasyonu sonrası 6-18 aylarda kemik kaybı en fazladır. Kırıklar ise daha çok ilk 3 yıl içinde oluşur ve kalça, uzun kemikler ve ayak bileği kırıkları vertebra kırıklarından daha fazla görülür. Bisfosfonatlar kemik kaybını önlemede daha etkili bulunmuştur. Greft rejeksiyonları, beklenmedik bir şekilde bisfosfonat alanlarda daha az görülmüştür. İ.v. bisfosfonatların kullanımında böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlamaları yapılmalıdır. Kreatinin 2 mg/dl'nin üzerine çıkarsa ya da GFR %30'un altına inerse doz yarıya düşürülmelidir.²⁻⁵

Kemik rezorpsiyonu ve kemik döngüsü artmış hastalarda antirezorptif tedaviler önerilmekte iken, düşük kemik döngülü hastalarda antirezorptif tedavi kullanılması önerilmez.

9.6 Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu sonrasında kemik kaybı en fazla ilk altı ay-bir yıl içerisinde görülür. Kırıklar daha çok kosta ve vertebralarda görülmektedir. Transplantasyon öncesi, primer biliyer 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.

Oral ve i.v. bisfosfonatların karaciğer transplantasyonu sonrası kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir. Bisfosfonatlara bağlı gelişebilecek hipokalsemiyi önlemek için transplantasyon öncesinde D vitamini eksikliği varsa mutlaka düzeltilmelidir.²⁻⁵

9.7 Kemik İliği Transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası görülen kemik kaybının önemli nedenlerinden biri uygulanan kümülatif GK ve siklosporin A dozlarıdır. Graft versus host reaksiyonunun da, kemik üzerine direkt etkisi bulunmaktadır. Miyeloablatif tedavi ve KİT, sitokin salınımını uyarır ve osteoprogenitor hücreleri olumsuz etkiler. Osteosit canlılığı azalır. Bu konu ile ilgili zoledronik asit ve risedronatla yapılmış kontrollü çalışmalarda, her iki ilacın da omurga ve proksimal femurda kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir.²⁻⁵

9.8 Kalp Transplantasyonu

Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda en fazla kemik kaybı ilk bir yılda görülür, ilk altı ayda vertebral KMY'de 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.

Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda kalsitriol ile yapılan bir çalışmada, bu ilacın özellikle femur boynundaki kemik kaybını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada ise alendronat (10 mg) ve kalsitriol 0,25 mg, sadece kalsiyum ve D vitamini alan gruba göre kemik kaybını önlemede daha etkili bulunmuştur. Kalp transplantasyonundan bir yıl sonra hızlı kemik kaybı olmayan hastalarda antirezorptif tedavi kesilebilir, ancak bu hastalar yakın takip edilmelidir.²⁻⁵

9.9 Akciğer Transplantasyonu

Akciğer transplantasyonundan sonraki bir yıllık süreçte, lomber vertebra ve femur boynundan kemik kaybı oluşmaktadır. Bu dönemde kemik kırığı görülme sıklığı da artmış görülmektedir. Pamidronat ve alendronat ile yapılan çalışmalarda, bu ilaçların akciğer transplantasyonu sonrasında vertebra ve femur boynundaki kemik kaybını azalttıkları gösterilmiştir.²⁻⁵

Organ Nakli Hastalarında Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları - TEMD Önerileri

- Transplantasyon planlanan tüm hastalar, mutlaka altta yatan kronik hastalıklar, kemik kaybına yol açabilecek potansiyel ilaçlar açısından değerlendirilmelidir (Sınıf C).
- Sekonder osteoporoz tespit edildiğinde; mümkün ise transplantasyon öncesi tedavi edilmelidir (Sınıf C).
- Nakil öncesinde ve nakil sonrası takipte DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılmalı, Ca, P, iPTH, 25(OH)D düzeyleri bakılmalıdır (Sınıf B).
- Transplantasyon öncesi KMY'si normal olanlar da transplantasyondan olumsuz etkilenebilecekleri için, tüm hastalar başlangıç KMY'lerinden bağımsız olarak tedavi yönünden değerlendirilmelidir (Sınıf B).
- Transplantasyon öncesi ve sonrasında hastalar 1500-2000 IU/gün D vitamini almalıdır. D vitamini düzeyi düşük olan hastalara, transplantasyon öncesi D vitamini düzeyi 30 ng/ml olacak şekilde yükleme yapılmalıdır (Sınıf B).
- Özel bir kısıtlama yoksa, çoğu beslenmeden karşılanacak şekilde 1200-1500 mg/gün kalsiyum alımı sağlanmalıdır (Sınıf B).
- Nakil öncesinde osteoporozu veya frajilite kırığı olan olgularda farmakolojik tedaviye başlanmalıdır (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Malluche HH, Faugere MCM, Herberth J. Bone Disease after renal Transplantation. Nat Rev Nephrol 2010, 6:32-40.
2. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. J Bone Miner Res 1999; 14:456-63.
3. Shane E, Rosen HN. Osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. UpToDate (Erişim Ağustos 2019)
4. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation related bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2009, 94(5):1483-90.
5. Anastasilakis, A. D., Tsourdi, E., Makras, P., et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. Bone. 2019;127:401-418

10.1 KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI MİNERAL KEMİK BOZUKLUKLARI (HEPATİK OSTEODİSTROFİ)

Tanım

Hepatik osteodistrofi kronik karaciğer hastalarında gelişen metabolik kemik hastalıklarını tanımlamak için kullanılan genel bir ifadedir. Hepatik osteodistrofi tanımı içerisinde hem osteoporoz hem osteomalazi yer alır.¹

10.1.1 Genel Bilgiler

Sirotik ve non-sirotik karaciğer hastalıklarında metabolik kemik hastalıkları sık görülür.² Bu olgularda osteoporoz osteomalaziden daha sık ortaya çıkar ve özellikle de postmenopozal kadınlarda vertebral ve nonvertebral kırıklara neden olarak, yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur.³ Kronik karaciğer hastalarında femur boynu ve ekstremitelerde kırıkları, vertebra kırıklarına göre çok daha az görülür. Bunun en önemli gerekçesi, beklenen yaşam süresinin femur kırığı gelişecek kadar olmamasıdır.⁴

Karaciğer hastalıklarında osteoporozu doğuran ve hızlandıran pek çok faktör vardır. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması nedeniyle gelişen malnutrisyon, malabsorbsiyon ve D vitamini sentezindeki bozukluk temel etkenlerdir. Ayrıca D vitamini taşınmasında rol alan albümin ve bağlayıcı globulinlerin eksikliği de mekanizmaya katkıda bulunur. Kronik karaciğer hastalıklarında gelişen K vitamini eksikliği ve bu olgularda yaygın olarak görülen hipogonadizm de hepatik osteodistrofi gelişmesinden sorumlu faktörler arasındadır. Ayrıca, tedavi amacıyla kullanılan diüretikler, steroidler ve kolestimamin gibi ilaçlar da kemik metabolizmasındaki bozulmaya etki ederler.^{4,5}

Özellikle yaşlılarda, siroz gelişmiş olgularda, glukokortikoid tedavisi altında olan ya da hipogonadizm bulunan olgularda osteoporoz riski daha fazladır.

10.1.2 Klinik Değerlendirme

Osteoporoz, kırık gelişinceye kadar semptom vermez. Genellikle vertebrada gelişen kırıkların da yine yarısından fazlası semptomsuzdur ve radyolojik incelemeler sırasında tesadüfen saptanır. Bazı olgularda boy kısalması, kifoz ya da akut gelişen sırt ağrısı olarak ortaya çıkabilir.³

Kırık için risk faktörleri; ileri derecedeki karaciğer hastalığı, düşük VKİ (<20 kg/m²), fazla alkol kullanımı, uzamış glukokortikoid tedavi (>5 mg/gün prednizolon 3 aydan fazla), fiziksel inaktivite, önceden fragilite kırığı varlığı, annede kalça kırığı, prematür menopoz (yaş <45), hipogonadizm ve bilirubin düzeyinde 3 kat artışın olmasıdır.⁴

10.1.3 Tanı Yaklaşımı/Yöntemleri

Kronik karaciğer hastalıklarında hepatik osteodistrofinin görülme sıklığı dikkate alınarak, özellikle postmenopozal hastalar, 3 aydan daha uzun süre glukokortikoid kullanmış olanlar ve fragilite kırığı olanlarda kemik mineral yoğunluğu DXA ile değerlendirilmelidir. Aşağıdaki olgularda DXA ile KMY değerlendirilmesi önerilmektedir:

- Fragilite fraktürü yaşayan hastalar
- Postmenopozal kadınlar
- Uzun süre glukokortikoid tedavisi ihtiyacı olan hastalar
- Primer biliyer siroz tanısı konusunda
- Siroz hastalarında
- Karaciğer transplantasyonu öncesinde.

Risk faktörleri olan ama KMY ölçümleri normal bulunan olgularda, bir sonraki KMY ölçümü için 2-3 yıl geçmesi beklenir. Eğer yüksek doz glukokortikoid tedavisi yapılırsa, bir sonraki ölçüm 1 yıl sonra tekrarlanabilir.⁶ Asit varlığı, lomber vertebra KMY ölçümlerinde sıvı artefaktına neden olur ve kemik yoğunluğu olduğundan daha düşük gözükabilir.⁷ Bu nedenle asitli olgularda DXA öncesinde parasentez yapılması önerilir.

10.1.4 Laboratuvar Değerlendirme

Bir kronik karaciğer hastasında KMY ölçümü ile osteomalazi ile osteoporoz ayırt edilemez. Gerçek ayırım, ancak kemik biyopsisi ile mümkün olmakla birlikte, klinik pratikte buna hemen hiç bir zaman gerek duyulmaz.³ Bu hastalarda osteomalazi çok daha nadir görülür. Ayırıcı tanıda 25(OH) Vitamin D, alkalin fosfataz, kalsiyum ve fosfat düzeyleri yardımcıdır. Osteoporoz olgularında bunlar normal düzeydeyken, osteomalazide hipofosfatemi, hipokalsemi, düşük 25(OH)D (<10 ng/mL), sekonder hiperparatiroidi ve artmış alkalin fosfataz düzeyleri görülebilir.

Osteoporoz bazen altta yatan bir kolestatik hastalığın ilk bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. Osteoporozu ve beraberinde gama glutamil transpeptidaz ve alkalen fosfataz yüksekliği olan olgularda anti-mitokondriyal antikora bakmak yararlı olabilir.⁷⁻⁸

10.1.5 Tedavi

10.1.5.1 Korunma

Hepatik osteodistrofinin tedavisinde en önemli yaklaşım primer korunmadır. Özellikle kolestatik olgularda ve ilave risk faktörü bulunanlarda konu daha da önem kazanmaktadır. Tedavide en önemli hedef, kemik yoğunluğunun azalmasına neden olacak risk faktörlerini kontrol altına almaktır. Bu amaçla; alkol ve sigaradan kaçınmak, kafein tüketimini azaltmak, düzenli egzersiz yapmak, 1000-1200 mg/gün elementer kalsiyum ve 800-1500 IU/gün D vitamini almak önemlidir.² Ayrıca, mümkün olduğunca diüretik, glukokortikoid ve kolestimamin gibi ilaçların dozlarını azaltmak ya da çok gerekmedikçe kullanmamak yararlı olacaktır.^{7,8}

Serum 25(OH)D düzeyleri düşük, bilirubini yüksek, emilim bozukluğu olanlarda D vitamini tedavisi daha yüksek dozlarla verilmelidir. Böyle olgularda D vitamini tedavisi öncelikle oral yolla haftada 50 000 IU, 8 hafta süreyle uygulanır. Eğer malabsorbsiyon şiddetliyse, haftada birkaç defa 50 000 IU gibi yüksek dozlar denenir. Buna rağmen D vitamini eksikliği devam eden olgulara parenteral verilebilir. Bu durumda, serum 25(OH) Vitamin D, serum Ca ve idrar Ca düzeylerini dikkatli takip etmek gerekir.⁶

10.1.5.2 Bisfosfonat tedavisi

Osteoporoz olduğu bilinen, vertebra kırığı gelişmiş ya da 3 aydan daha uzun süreli glukokortikoid kullanmak durumunda olan olgularda bisfosfonat tedavisi endikasyonu vardır. Oral bisfosfonatların kullanımı sirozlu, varisleri olabilecek hastalarda irritasyon yapabileceğinden i.v. bisfosfonat tercih edilebilir.^{5,7,8} Transplantasyon öncesinde ya da sonrasında i.v. bisfosfonat uygulamasının kemik döngüsünü azaltıp kırıkları önlediğini gösteren veriler tartışmalı olup, uzun süreli çalışma yoktur. Böyle bir ihtiyaç olduğunda, hastayı kemik metabolizma hastalıkları konusunda uzmanlaşmış bir hekime yönlendirmek uygun olur.

10.1.5.3 Hormon replasman tedavisi

Kronik karaciğer hastası kadınlarda hipogonadizm ya da erken menopoz (<45 yaş) varlığında uygulanabilir. Transdermal preparatlar bu açıdan daha güvenlidirler. Hem östrojen hem de sentetik östrojen reseptör modülatörü raloksifen bu amaçla kullanılabilir.

10.1.5.4 Testosteron replasmanı

Hipogonadizm gelişmiş erkeklerde risk değerlendirmesi yapılarak kullanılmalıdır.

Hepatik Osteodistrofi Tanı Tedavi ve Takibi - TEMD Önerileri

- Hepatik osteodistrofi hem osteoporoz hem osteomalazi olarak ortaya çıkabilir.
- Sıklıkla asemptomatiktir, daha çok postmenopozal kadınlarda vertebral kırıklara yol açabilir (Sınıf A).
- Kronik karaciğer hastalığı tanısı alan her olguya DXA ile KMY ölçümü yapılması uygun olur (Sınıf A).
- Aşağıdaki durumlarda DXA ile KMY ölçümü özellikle yapılmalıdır (Sınıf A).
 - ✓ Frajilite fraktürü olanlar
 - ✓ Postmenopozal kadınlar
 - ✓ Uzun süre kortikosteroid tedavisi ihtiyacı olan hastalar
 - ✓ Primer biliyer siroz tanısı konusunda
 - ✓ Siroz hastalarında
 - ✓ Karaciğer transplantasyonu öncesinde
- KMY normal bulunan olgularda sonraki KMY ölçümü için en az 1 yıl geçmesi beklenir (Sınıf D).
- Osteomalazi ile osteoporoz ayırıcı tanısını yapabilmek için 25(OH) D, alkalin fosfataz, kalsiyum, fosfat, parathormon ölçümleri yapılmalıdır.
- Tedavide en önemli yaklaşım primer korumadır (Sınıf D).
 - ✓ Alkol ve sigara tüketiminin kesilmesi, kafein alımının azaltılması, düzenli aerobik egzersiz
- Kronik karaciğer hastalarında osteoporoz tedavisinde
 - ✓ Yeterli kalsiyum alımı (1000-1200 mg/gün)
 - ✓ Yeterli D vitamini alımı (800-1500 IU/gün)
 - ✓ Osteoporoz olduğu bilinen, vertebra kırığı gelişmiş veya 3 aydan daha uzun süreli kortikosteroid kullanmak durumunda olan olgularda bisfosfonat tedavisi endikasyonu vardır (Sınıf B).
- Bisfosfonat tedavisi uygulanacak olgularda i.v. bisfosfonatların tercih edilmesi daha uygundur (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Mansueto P, Carroccio A, Seidita A, Di Fede G, Craxi A. Osteodystrophy in chronic liver diseases. *Intern Emerg Med.* 2013;8(5):377-88.
2. Bernstein CN, Leslie WD, LeBoff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795- 841.
3. Flamm S, Poupon R, Metabolic bone disease in primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis), UpToDate.com (Erişim haziran 2020).
4. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50(suppl 1):1-9.
5. Hay JE, Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1995;108(1):276.
6. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS, American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology.* 2003 Sep;125(3):941-66.
7. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, Tanaka T, Monna T, Ochi H. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol* 1998;33:236- 240.
8. Heathcote J. Treatment of primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:605-609.

10.2 BARIATRİK CERRAHİ SONRASI METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

Tanım: Obezite cerrahisi sonrası kilo kaybı ve malabsorbsiyon ile ilişkili olarak gelişen osteoporoz veya osteomalazi tablosudur.

10.2.1 Genel Bilgi

Obezite tedavisinde günümüzdeki en başarılı yöntem bariatrik cerrahidir. Bariatrik cerrahinin önemli kardiyometabolik yararları olduğu, prospektif çalışmalar ile ortaya konmuştur. Ancak, prospektif çalışmaların sonuçlarına bakılırsa, bariatrik cerrahinin kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ile ilişkili veriler artmaktadır.^{1,2} Günümüzde en çok uygulanan bariatrik cerrahi yöntemleri, Roux-en-Y Gastrik Bypass, Vertikal Sleeve Gastrektomi ve Ayarlanabilir Gastrik Band'tır. Bu yöntemlerden ilk ikisinde osteoporoz gelişme riski daha belirgindir.^{3,4}

Bariatrik cerrahi sonrası kemik kaybında farklı mekanizmalar rol oynar. Bunlar arasında en önemlileri; yeterli D vitamini ve kalsiyum emiliminin olmamasına bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidizmdir. Ancak, postoperatif takiplerinde belirgin kalsiyum ve D vitamini değişikliği olmayan olgularda da osteoporoz gelişmektedir. Bu nedenle, başka mekanizmaların da osteoporoz gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında, hızlı kilo kaybına bağlı kemiklerden mekanik yükün çekilmesi hipotezi ilgi görmektedir. Bir başka önemli faktör, gastrointestinal hormonlardaki dramatik değişikliklerin kemik metabolizması üzerindeki direkt etkileridir.⁵

10.2.2 Klinik Değerlendirme

Bariatrik cerrahi sonrası gelişen osteoporoz için genellikle klinik bulgu söz konusu değildir. Osteoporotik kırık riskinde artış için ise elimizdeki veriler çok güçlü olmayıp, tartışmalı sonuçları içerir. Bazı toplum çalışmalarında kırık riskinde belirgin bir artış saptanmazken⁶, diğer bazı çalışmalarda aynı yaş grubundaki kişilere oranla yaklaşık 2 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir.⁷ Genel olarak, malabsorbsiyon oluşturan bariatrik cerrahi işlemler sonrasında kırık riskinin olduğunu ve söz konusu riskin hem vertebra hem kalça kırıklarını içerdiğini kabul etmek gerekir.^{3,4}

10.2.3 Laboratuvar Değerlendirme

Bariatrik cerrahi işlemlerden önce ve daha sonra da, yıllık olarak vertebra ve kalça bölgelerinden DXA ile KMY ölçümü yapılması önerilebilir. Sleeve gastrektomi öncesi ve sonrasında DXA ile KMY takibi için güçlü kanıtlar yoktur.³

Bariatrik cerrahi girişimler öncesinde kalsiyum ve 25(OH) D düzeylerinin ölçülmesi ve daha sonra altı aylık aralarla takibi gereklidir.

DXA ile osteoporoz saptanmış olan olgularda tedavi planlaması yapılmadan önce, serum kalsiyum, fosfor, parathormon, 25(OH) D düzeyleri ve 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı ölçülmelidir.^{3,4}

10.2.4 Korunma

Bariatrik cerrahiye bağlı emilim bozuklukları nedeniyle gelişen vitamin ve mineral eksikliklerini önleyebilmek için, hangi tür cerrahi olursa olsun, tüm hastalara günlük olarak multivitamin, kalsiyum ve ilave olarak D vitamini replasmanı yapmak gereklidir.³

Kalsiyum replasmanı 1200-2000 mg/gün dozunda verilmelidir. Eğer kalsiyum karbonat olarak verilecekse, emilimi arttırmak için yemeklerle birlikte alınması önerilmelidir. Ama bu hastaların oral alımlarının zaten kısıtlı olduğunu dikkate alarak, emilimi mide asidinden etkilenmeyen kalsiyum sitrat preparatlarını önermek daha iyi olabilir.

Optimal D vitamini replasmanının nasıl yapılacağı konusunda yeterli veri olmadığı için, değişik derneklerin farklı önerileri bulunmaktadır.⁸ Uygun D vitamini replasmanı, serum 25(OH) D düzeylerini takip ederek ve öncelikle oral yoldan yapılmalıdır. Koruyucu amaçla kullanılacak D vitamini replasman dozu en azından günlük 3000 IU olmalıdır. D vitamini eksikliği belirgin olan hastalarda haftada bir ya da daha fazla 50 000 IU uygulanabilir. Ciddi D vitamini malabsorpsiyonu olan ve yukarıda ifade edilen yüksek replasman dozlarına rağmen D vitamini düzeyleri hala düşük seyreden olgularda, günde bir ya da daha fazla 50 000 IU D vitamini replasmanı yapılabilir.³ Bu yoğun tedavilere rağmen 25(OH) D düzeyleri suboptimal seyreden hastalarda, haftada bir defa parenteral olarak 100 000 IU D vitamini uygulanabilir. Aktif D vitamini uygulamasının faydası ise gösterilememiştir.^{3,4}

10.2.5 Tedavi

Yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesine rağmen osteoporoz gelişen olgularda, bisfosfonat tedavisi endikasyonu vardır.⁴

Bariatrik cerrahi sonrası bisfosfonat tedavisi uygulanacaksa, anastomoz bölgesinde ülserasyonları önlemek için, oral preparatlar yerine parenteral preparatların kullanılması daha uygun olur.⁴ Bu maksatla zoledronik asit 5 mg i.v. yılda bir defa, ya da ibandronik asit 3 mg i.v. 3 ayda bir uygulanabilir. Eğer anastomoz bölgesinde ülserasyon ya da emilim bozukluğu gibi kaygılar zaman içinde ortadan kalktıysa, oral tedavi ajanları da tedavide kullanılabilir.

Bariatrik Cerrahi Sonrası Metabolik Kemik Hastalıkları - TEMD Önerileri

- Sık uygulanan bariatrik cerrahi yöntemleri içinde yer alan Roux-en-Y Gastrik Bypass ve Vertikal Sleeve Gastrektomi sonrası osteoporoz gelişebilir (Sınıf D).
- Osteoporoz genellikle kinik bulgu vermez. Bariatrik cerrahi işlemler sonrasında kırık riskinde artış olabilir (Sınıf C).
- Özellikle malabsorbsiyon yaratan bariatrik cerrahi işlemler sonrasında;
 - ✓ DXA ile vertebra ve kalça bölgelerinden KMY ölçümünün 2 yılda bir tekrarlanması önerilir (Sınıf D).
 - ✓ Kalsiyum ve 25(OH) Vitamin D düzeylerinin 6 ayda bir ölçülmesi önerilir (Sınıf C).
- KMY'de düşüklük saptanmış olgularda osteomalaziye ekarte etmek için, serum kalsiyum, fosfor, parathormon, 25(OH) D düzeyleri ve 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı ölçülmelidir (Sınıf C).
- Osteoporozdan korunmak için, bariatrik cerrahi olan hastalarda, cerrahi şekline bakılmaksızın;
 - ✓ Kalsiyum replasmanı 1200-2000 mg/gün, tercihen kalsiyum sitrat
 - ✓ D vitamini replasmanı, 25(OH) D düzeylerini 30 ng/ml'nin üzerinde tutmak için 3000 IU/gün. Daha ciddi eksikliklerde doz 50 000 IU/hafta veya daha yoğun olarak uygulanabilir (Sınıf A).
- Yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesine rağmen osteoporoz gelişen olgularda bisfosfonat tedavisi endikasyonu vardır (Sınıf C).
- Bisfosfonat tedavisi için oral preparatlar yerine parenteral preparatların kullanılması daha uygun olur (Sınıf C).

Kaynaklar

1. Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. J Bone Miner Res. 2014 Jul;29(7):1507-18.
2. Sakhaee K, Poindexter J, Aguirre C. The effects of bariatric surgery on bone and nephrolithiasis. Bone. 2016 Mar;84:1-8. doi: 10.1016/j.bone.2015.12.001.
3. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline and Christopher Still J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010 95: 4823-4843,
4. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S, American Association of Clinical Endocrinologists, Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Endocr Pract. 2013 Mar-Apr;19(2):337-72
5. Rodríguez-Carmona Y, López-Alavez FJ, González-Garay AG, Solís-Galicia C, Meléndez G, Serralde-Zúñiga AE. Bone mineral density after bariatric surgery. A systematic review. Int J Surg. 2014;12(9):976-82.
6. Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier M, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population-based, retrospective cohort study. BMJ 2012;345:e5085.
7. Nakamura KM, Haglund EG, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. Osteoporos Int 2014;25:151-8.
8. Chakhtoura MT, Nakhoul N, Akl EA, Mantzoros CS, El Hajj Fuleihan GA. Guidelines on vitamin D replacement in bariatric surgery: Identification and systematic appraisal Metabolism. 2016 Apr;65(4):586-97.

10.3 DİYABET VE METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI

Tanım: Diyabet hastalarında izlenen metabolik değişiklikler, kemik metabolizmasını etkilemektedir. Tip 2 Diyabet ve Tip 1 Diyabetli hastalarda kırık riski artmıştır. Bu olgularda osteoporoz ve kırık gelişmesi riski sadece diyabet varlığı ile değil başka pek çok faktörle ilişkilidir.

10.3.1 Genel Bilgi

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile osteoporoz tespit edilme sıklığı Tip 1 Diyabetlilerde Tip 2 Diyabetlilerden daha fazladır. Hatta Tip 2 Diyabetlilerde DXA ile KMY ölçümleri biraz daha artmış olarak tespit edilebilir.¹ Ancak kırık riski Tip 2 Diyabetli hastalarda da yüksektir.¹ Kemiğin mikro-mimarisi ve metabolizması her iki grupta da bozulur. Özellikle diyabet süresinin uzaması ve komplikasyonların gelişmesi bu bozulmayı hızlandırır.^{2,3}

10.3.2 Klinik Değerlendirme

Osteoporoz sıklığı Tip 1 Diyabetlilerde artar. Osteoporotik kırık sıklığı ise hem Tip 1 Diyabet hem de Tip 2 Diyabetlilerde artmıştır. Kırık riskini belirleyen faktörler arasında diyabet süresinin uzaması, retinopati, nöropati ve insülin kullanımı bulunmaktadır. DXA sonuçlarına göre kırık riski tahmininin risk değerlendirme motorları ile incelenmesi Tip 2 Diyabetliler için yanıltıcı olabilir.³

10.3.3 Tanı ve Tedavi

Diyabet olgularında osteoporozu önlemek için alınacak önlemler genel toplumda yapılması önerilenlerden farklı değildir. Sağlıklı yaşam biçimi, yeterli D vitamini ve kalsiyum alımı gibi öneriler diyabetliler için de geçerlidir. Osteoporoz tedavisi için postmenopozal kadınlar ve erkekler için geçerli olan öneriler, diyabet hastaları için de geçerlidir.^{3,4}

Diyabet ve Metabolik Kemik Hastalıkları - TEMD Önerileri

- Diyabete bağlı kemik metabolizmasında ve mikromimarisinde bozukluklar ortaya çıkabilir (Sınıf C).
- Tip 1 Diyabet olgularında osteoporoz gelişme riski artmıştır (Sınıf C).
- Osteoporotik kırık riski ise hem Tip 1 Diyabet hem de Tip 2 Diyabet olgularında artmıştır (Sınıf D).
- Diyabet olgularında osteoporoz tanısı, tedavi ve takibi ile ilgili öneriler genel toplum için geçerli olan önerilerden farklı değildir.

Kaynaklar

1. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2007; 18:427-444.
2. Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):93-9.
3. Hordon LD, Bone disease in diabetes mellitus. In *Uptodate* (Ulaşım Kasım 2015).
4. Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 15:2213.

11.1 NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Osteoporozun önlenmesinde ve tedavisinde nonfarmakolojik tedavi önemli yere sahiptir. Yaşam tarzının düzeltilmesi ve nonfarmakolojik tedaviler ile kemiğin güçlenmesi ve kırık riskinin azaltılması sağlanabilir.^{1,2,3} Bu yaklaşımlarda amaç;

- Sağlıklı iskelet gelişiminin sağlanması ve optimal kemik kütleline ulaşmak,
- Yaşa bağlı ya da sekonder nedenlerle gelişebilecek kemik kaybını önlemek,
- İskeletin yapısal bütünlüğünü korumak,
- Kırık oluşmasını önlemektir.

Kemik sağlığının ve kemik mineral yoğunluğunun (KMY) temel belirleyicisi genetik olmakla beraber, değiştirilebilir faktörlerin osteoporoz oluşumunu engelleyecek şekilde düzenlenmesi önemlidir. Kemiğin sağlıklı gelişmesine yönelik etkiler fetal hayatta başlar, çocukluk ve erken erişkinlik döneminde devam eder.^{4,5} Sağlıklı kemik yapısının oluşumunda, beslenme, puberteye giriş zamanı, kızlarda menstrasyonun düzeni, mobilite durumu, bazı hastalıklar ve bazı ilaçların kullanımı önemlidir. Bu faktörlerden kaynaklanabilecek olumsuz durumlar doruk kemik kütleline ve optimal kemik kütleline ulaşmayı engeller. Bu nedenlerle nonfarmakolojik yaklaşımın doğru planlanması ve uygulanması önemlidir.

11.1.1 Beslenme

Düşük vücut kütlelerinin (<20 kg/m²) osteoporoz ve kırık oluşumu için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Düşük kalorili diyet yapılması, hızlı ve fazla kilo kaybedilmesi kemik kaybına neden olabilmektedir. Protein alımı insülin-like growth faktörünü arttırmak ya da kalsiyum absorpsiyonunu arttırmak gibi mekanizmalarla KMY'nin korunmasında rol oynayabilir.⁶ Yeterli protein alımının (0.8 g/kg) erişkinde kemik kaybını azalttığını, kas gücünü arttırdığını, ayrıca kırık sonrası dönemde komplikasyonları azaltarak hastanede kalma süresini kısalttığını gösteren çalışmalar vardır. Hayvansal ve bitkisel proteinler dengeli olarak alınmalıdır. Vejetaryenlerde KMY'nin daha düşük olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber bu klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.⁷ Bu nedenle, vejetaryenlerde kırık riskinin arttığı söylenemez. Aşırı sodyum alımı idrarla kalsiyum atılımını artırarak negatif kalsiyum

denmesine yol açar.⁸ Bu etkiye duyarlılıkta bireysel farklar olmakla beraber, idrarla her 100 mmol sodyum atılımı 1 mmol kalsiyum atılımına neden olur. Kalsiyum alımının arttırılmasıyla bu etkiden ne kadar korunulabileceği de net değildir. Osteoporoz gelişimini önlemeye yönelik özel bir diyet ya da besin desteği olmadığı bilinmeli, tüm besin öğelerini içeren dengeli beslenme sağlanmalıdır.

11.1.2 Kalsiyum

Kemik sağlığı için, çocukluktan başlayarak tüm yaş gruplarının yeterli miktarda ve düzenli olarak kalsiyum almaları gerekmektedir.^{9,10}

Kalsiyum alımının, osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde mutlak yeri vardır. National Osteoporosis Foundation (NOF)'nın günlük kalsiyum ihtiyacı ile ilgili önerileri Institute of Medicine (IOM) ile aynı doğrultuda olup, 50-70 yaş arasında 1000 mg/gün, 51 yaş ve üzeri kadın ile 71 yaş ve üzeri erkekler için 1200 mg/gün kalsiyum alımı önerilmektedir. Yaş gruplarına göre ihtiyaç duyulan kalsiyum miktarı Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu miktarların üzerinde kalsiyum alımının kemik gücünde artışa yol açtığına dair kanıt bulunmamaktadır. 1200-1500 mg'ı aşan kalsiyum alımı, böbrek taşı, kardiyovasküler olay ve inme riskini arttırabilir. Süt ve süt ürünleri başta olmak üzere gıdalarla günlük kalsiyum alımı sağlanmaya çalışılmaktadır (Tablo 2).¹¹ Ancak, 50 yaş ve üzeri erişkinlerde bu yolla genellikle 600-700 mg/gün kalsiyum alınabilmektedir.

Zengin kalsiyum içeren gıdalar; kara lahana, ıspanak, asma yaprağı, turp, kivi, hurma, bamyası, kavun, karpuz, dut, portakal, soğan, ceviz, yeşil soğan, koyun, dana, tavuk ve balık eti, ıspanak, tatlı patates, rubarb, bakliyat gibi okzalattan zengin gıdalardır. Okzalata az sebze olan baklagiller, kuru yemişler (fındık, fıstık vb.) az miktarlarda kalsiyum içerir.

Diğer yandan süt ürünleri dışındaki gıda kaynaklarından 250 gr kalsiyumun vücuda girebilmesi için, sebzelerin (koyu yeşil renkli sebzeler veya bakliyattan) 5-6 porsiyon veya taneli gıdaların (buğday vb.), rafine edilmiş veya edilmemiş olarak 10-12 porsiyon alınmaları gerekir. Kalsiyumdan zenginleştirilmiş süt ürünleri (portakal suyu, tofu, soya sütü vb.) günlük önerilen kalsiyumun %52-65'ini temin eder.

Günlük kalsiyum ihtiyacı beslenme ile sağlanmaya çalışılmalıdır. Batılı tarz beslenmede, ortalama günlük kalsiyum alımı 600-700 mg düzeyindedir. Gıda ile günlük kalsiyum alımının yeterliliğini değerlendirmek amacıyla International Osteoporosis Foundation (IOF)'ın önerdiği hesaplama sistemi kullanılabilir. (<http://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>)

Ayrıca günlük kalsiyum alımı aşağıdaki hesaplama ile öngörülüp, günlük alım 1200 mg'ın altında kalıyorsa replase edilmelidir.

Günlük diyetle kalsiyum alımı = Bir günde alınan süt ürünlerinin porsiyon miktarı üzerinden hesaplanan kalsiyum alımı + 250 mg (süt ürünü dışındaki besinlerden kalsiyum alımı)

Tablo 1. Süt ürünlerinin kalsiyum içerikleri¹¹

Her 100 gramda mevcut kalsiyum miktarı	
Tam yağlı süt	119
Yağsız süt	122
Sade, az yağlı yoğurt	183
Beyaz peynir	169
Çedar peyniri	721
Süzme peynir	86
Kaşar	350
Dondurma (çikolatalı)	131

Diyetle kalsiyum alımı yeterli olmadığında, destek tedavisi olarak verilir. Kalsiyum yeryüzünde tuzları halinde bulunur. Her birinin içindeki elemental kalsiyum oranı değişiktir (Tablo 3). Kalsiyum preparatını seçerken içerdiği elemental kalsiyum miktarı dikkate alınmalıdır.¹² Çoğunlukla kalsiyum karbonat kullanılmaktadır; tek tabletle ihtiyaç karşılanabilir. Emilimi için mide asiditesi gerektiğinden, yemekten sonra alınması önerilir. Kalsiyum sitratin elemental kalsiyum içeriği daha az olduğundan, günde iki tablet almak gerekir. Emilimi mide asiditesinden etkilenmez. Bu nedenle, proton pompası inhibitörü kullananlarda, gastrointestinal sistem hastalığı olanlarda, gastrik by-pass operasyonu geçirenlerde tercih edilebilir. Gastrointestinal sistem yan etkisi daha azdır.

Günde 1200-1500 mg'dan fazla kalsiyum alımının yararı açık değildir. Böbrek taşı, nefrokalsinozis, kardiyovasküler hastalık riskini arttırılabileceğine dair veriler mevcuttur.

Tablo 2. Yaş gruplarına göre önerilen günlük kalsiyum alımı*

0-6 ay :	200 mg/gün	9-18 yaş :	1300 mg/gün
6-12 ay :	260 mg/gün	19-50 yaş :	1000 mg/gün
1-3 yaş :	700 mg/gün	50 yaş ve üzeri :	1200 mg/gün
4-8 yaş :	1000 mg/gün		

*Institute of Medicine (IOM)⁹

Tablo 3. Kalsiyum tuzlarının elemental kalsiyum içeriği¹²

Kalsiyum karbonat	%40
Kalsiyum sitrat	%21
Kalsiyum glukonat	%9
Kalsiyum laktat	%13

11.1.3 D Vitamini

Sağlıklı kemik yapısına ulaşmak ve osteoporozu önlemek için, çocukluk, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde yeterli D vitamini alınması sağlanmalıdır.^{9,10,13} Çoğu sağlıklı erişkinde serum vitamin D düzeyi olması gerekenden düşüktür.^{14,15}

Beslenme ile D vitamini alımı yetersizdir. Kemik koruması için günlük 800-1500 IU D vitamini alımı önerilmektedir. Tüm erişkinlerde D vitamini alımı için güvenli üst sınır 4000 IU/gün olarak belirlenmiştir.⁹

Serum 25(OH)D düzeyinin 20-50 ng/ml olması hedeflenmelidir. Serum 25(OH) D düzeyi \leq 20 ng/ml olanlarda, önce 8 hafta süre ile haftada 50000 IU (toplam 400 000 IU) vitamin D₃ oral olarak verilir, ardından 1500-2000 IU/gün ile tedaviye devam edilir. D vitamin düzeyi $>$ 20 ng/ml üzerindeki postmenopozal osteoporotik kadınlara 1500-2000 IU/gün vitamin D₃ verilmelidir (bakınız Bölüm 13).

11.1.4 Alkol

Yoğun alkol alımının kemik üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir.^{16,17,18} Bu etkisi, bu kişilerde beslenmenin kötü olması, kalsiyum ve vitamin D eksikliği, kronik karaciğer hastalığı gelişmesi, düşme riskinin artmış olması ile ilgilidir. Alkol alımı 30 g/gün miktarını geçmemelidir.

11.1.5 Kafein

Kafein, kalsiyum emilimini azaltarak ve hiperkalsüriye yol açarak, kemik sağlığını olumsuz etkiler.¹⁹ Kafein tüketimi $<$ 200 mg/gün kafein, $<$ 600 ml/gün kahve düzeyinde olmalıdır. Bazı gözlemsel çalışmalar, kafein tüketiminde artışın kırık riskinde artışa yol açtığını göstermiştir.

11.1.6 Sigara

Sağlıklı kemik oluşumu ve devamı için sigara içilmemelidir. Sigara osteoprogenitör hücrelerin osteoblastik farklılaşmasını bozar, mineral içeriği azaltır, östrojeni azaltır.^{20,21} Böylece, kemik kaybına yol açarak kırık riskini arttırır. Sigaranın bırakılmasının kırık riskini azaltıp azaltmadığına dair prospektif çalışmalar olmamakla beraber, halen sigara içenlerde önceden içmiş olanlara göre daha yüksek kırık riski olduğunu gösteren meta-analizler vardır.

Kemik Sağlığı için Yaşam Tarzı Değişiklikleri - TEMD Önerileri

- Yaşa ve cinsiyete göre yaşam boyu yeterli kalsiyum alımı (Sınıf A).
- Vitamin D yeterliliğini temin etme (Sınıf A).
- Dengeli beslenme (Sınıf D).
- Sigara içiminin önlenmesi (Sınıf B).
- Alkol alımının kısıtlanması (Sınıf B).
- Kafein düzeyi <200 mg/gün olmalı (Sınıf C).

11.1.7 Egzersiz

Egzersiz, doruk kemik kütlelerinin sağlanması ve korunması, kondüsyon, fleksibilite ve güç artışı sağlanarak düşmelerin engellenmesi ve kırıkların önlenmesi açısından önemlidir.^{22,23} Devamlı egzersiz yapanlarda ve sporcularda, sedanter yaşayanlara oranla, kemik kütlesi, kas kütlesi ve kas gücü daha fazladır. Yirmiden fazla kontrollü çalışma, düzenli egzersiz yapmanın osteoporoz oluşumunu geciktirebildiğini ve KMY'de ortaya çıkabilecek fizyolojik kaybı azaltabileceğini göstermiştir. Yaşlılarda kas gücü artar, düşme riski azalır, KMY'de artış olabilir.²⁴ Egzersiz planlarken unutulmaması gereken bir nokta, premenopozal genç kadında yapacağı egzersizin östrojen düzeyinde azalmaya yol açacak yoğunlukta olmamasıdır. Egzersizin indüklediği amenore, düşük östrojen düzeyi egzersizin olumlu etkilerini azaltır. Kemik üzerine mekanik etki veya yerçekimi kuvveti kalktığı zaman (uzun süreli yatak istirahati, immobilizasyon gibi) kemik kaybı hızlı ve yoğun olur. Genel olarak yürüyüş, jogging, ağırlık egzersizleri, aerobik, tenis, pilates gibi egzersizler önerilir. Bu egzersizlerden herhangi birinin haftada 3-4 gün 30-60 dakika süre ile yapılması önerilmektedir. Yüzmenin, ağırlık egzersizi olmaması nedeniyle, kemik kütlelerini arttırdığı yönünde veri yoktur, ancak kas gücünü arttırması nedeniyle faydalı olabilmektedir.

Egzersiz yapanlarda, KMY'de yapmayanlara göre %2 oranında artış saptanmıştır. Çocuklar ve genç erişkinler, aktif olduklarında daha yüksek doruk kemik yoğunluğuna ulaşırlar. Genç kadınlarda kas gücünün KMY ile orantılı olduğu gösterilmiştir.²⁵⁻²⁸

Osteoporozlu veya osteoporoz riski olanlarda egzersiz; fizik fonksiyonu artırır, ağrıyı kontrol eder, dengeyi ve kas gücünü iyileştirerek hayat kalitesini yükseltir. Vertebral kırığı olanlarda dengesizliği önlemek, postural bozukluklar ve güçsüzlüğü kompanse etmek için egzersizler önerilir. Ömür boyu düzenli ağırlık taşıyıcı egzersizler (30-40 dakikalık yürüme) haftanın birçok günü birkaç dakika sırt ve postür egzersizleri tavsiye edilir. Yaşlılarda egzersizin, kasların kullanılmamasına bağlı kemik kaybını yavaşlattığı, dengeyi ve kas gücünü arttırdığı, sonuçta düşme riskini azalttığı da bilinmektedir ki, bu etkiler, egzersizin KMY üzerine olan etkilerinden muhtemelen daha önemlidir. İlerlemiş osteoporozu olan hastalar, ağırlık taşımak için öne, hatta yana doğru eğilme tarzındaki hareketlerden ve egzersizlerden kaçınmalıdırlar. Çünkü itme, çekme, kaldırma ve eğilmeler, omurgada bası yapan güçler yaratarak kırığa neden olur. Mümkünse, yapabilecekleri egzersizleri başlangıçta fizyoterapist eşliğinde öğrenmeli ve denemelidirler.

11.1.8 Düşmenin Önlenmesi

Düşmenin önlenmesi, kırığın önlenmesinde önemli bir adımdır. Düşme için majör risk faktörleri; banyoda tutunma aparatlarının olmaması, halılar, basamaklar, uygunsuz terlik, yaş, cinsiyet, ajitasyon, aritmi, dehidratasyon, depresyon, kadın olmak, mobilitenin az olması, kötü beslenme, ilaçlar, görme bozukluğu, önceki düşmeler, mental kapasitenin azalması, inkontinans, vitamin D eksikliği, kifoza, denge bozukluğu, düşmeden korkma ve kas güçsüzlüğüdür. Hastanın yaşam alanlarında düşmeye yol açacak zemin (kaygan zeminler) ve materyaller (halılar, terlikler, ışıklandırma gibi) düşmesine neden olmayacak şekilde düzenlenmelidir.²⁹ Görme bozukluğu varsa düzeltilmeli, vitamin D replasmanı yapılmalı, nörolojik hastalığı varsa tedavi edilmeli ve gereğinde koltuk değneği, yürüteç gibi destek aletleri kullanılmalıdır.²⁹ Kalça koruyucu giysiler düşmeyi azaltmaz, ancak düşme sırasında şok absorban etki ile kırık riskini azaltır.³⁰ Bunlar, düşme sonrasında kırık riski yüksek olabileceklere önerilmektedir.

Tablo 4. Düşmeleri önleyecek tedbirler

Halılar kaymayı önlemek için tespit edilmiş olmalıdır.
Çevrede düzensiz duran eşyalar olmamalıdır.
Kaygan olmayan paspaslar kullanılmalıdır.
Banyolarda tutamaklar, odalarda ve merdivenlerde trabzanlar bulunmalıdır.
Merdivenler, koridorlar iyice aydınlatılmalıdır.
Alçak ökçeli sağlam ayakkabılar giyilmelidir.
Düşmeye eğilimli hastalar kalça koruyucular giymelidirler.

Egzersiz ve Düşmenin Önlenmesi - TEMD Önerileri

- Osteoporozlu veya osteoporoz riski olanlarda hastanın yaşına ve fonksiyonel kapasitesine uygun rezistans eğitimini içeren veya ağırlık taşıyıcı aerobik egzersizler önerilmektedir (Sınıf B).
- Vertebra kırığı geçirmişlerde, gövde dengesini artıran, böylece güçsüzlüğü ve postural anormallikleri kompanse edebilecek egzersizler önerilir (Sınıf D).
- Öne hatta yana doğru eğilme tarzındaki hareketler omurga kırıklarını arttırabilir, yapılmamalıdır (Sınıf B).
- Denge üzerine yoğunlaşan "tai chi" veya denge/yürüme eğitimlerini içeren egzersizler düşme riski olanlar için yararlıdır (Sınıf A).
- Özellikle bakım evinde yaşayan ve kırık riski yüksek olan yaşlı hastalarda kalça koruyucu aparatların kullanımı düşünülmelidir (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Cosman F,de Beur SJ, LeBoff MS,et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014; 25:2359-2381.
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2012.
3. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2010.
4. Cooper C, Harvey N, Cole Z, et al. Developmental origins of osteoporosis: the role of maternal nutrition. Adv Exp Med Biol 2009; 646:31-39.
5. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, et al. Early diet and peak bonemass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. 2009;45:142-149.
6. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, et al. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2000; 15:2504-2512.
7. Appleby P, Roddam A, Allen N, Key T. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. Eur J Clin Nutr 2007; 61:1400-1406.
8. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA et al. Sodium and bone health: impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2008; 23:1477-1485.
9. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium (2011). In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL et al (eds) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US), Washington (DC).
10. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. Osteoporos Int 2013;24:567-580.
11. Gueguen L, Pointillat A. The bioavailability of dietary calcium. J Am Coll. Nutr 2000;19(Suppl. 2):119S-136S
12. Straub D. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications. Nutrition in Clinical Practice. 2007;22:286.
13. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent

- fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 158:691–696.
14. Holick MF, Siris ES, Binkley Net al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal north American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215–3224.
 15. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared to 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:1519–1527.
 16. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40–60 year old women: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2009;20:1–21
 17. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16:737-742.
 18. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, et al. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int* 2012;23:1–16.
 19. Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int*. 2006;17:1055-1064.
 20. Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 215–220.
 21. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine Tob Res* 2005; 7:719–724
 22. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, et al. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports Med* 2013; 43:627–641.
 23. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2234–2243.
 24. Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and metaanalysis. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:188-188.
 25. Cummings SR. Treatable and untreatable risk factors for hip fracture. *Bone* 1996;18(3 Suppl):165S–167S
 26. Weinstein P, Marcus R. Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res*. 1990;5:589-595.
 27. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M599-M604
 28. Chan KM, Anderson M, Lau EM. Exercise interventions: defusing the world's osteoporosis time bomb. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:827-830.
 29. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12, CD007146.
 30. Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10, CD001255.

11.2 OSTEOPOROZUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Farmakolojik tedaviye başlanmadan önce bütün hastalar osteoporoz risk faktörleri yönünden dikkatle değerlendirilmeli ve azaltılabilecek ya da yok edilebilecek riskler saptanarak uygun önerilerde bulunulmalıdır. Hastalara DXA ve gereğinde vertebral görüntüleme yapılmalıdır.

Hastalar, sekonder osteoporoz nedenleri yönünden dikkatle değerlendirilmeli ve bu nedenler dışlanmalıdır.

Hastalar kalsiyum ve D vitamini durumları yönünden değerlendirilmeli ve eksikler yeterince giderilmelidir.

Biyokimyasal kemik döngü belirteçleri tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amacı ile tedavi izleminde kullanılabilir.

Bu değerlendirmeler tamamlandıktan sonra hastalardaki farmakolojik tedavi gerekliliği değerlendirilmelidir. Bu aşamada yapılması gereken klinik değerlendirme, şu öğeleri içermelidir:¹

Genel prensipler:

1. Öykü detaylandırılır ve kırıkla ya da düşmeyle ilgili risk faktörleri saptanır.
2. Fizik muayene ile osteoporoz ve sekonder osteoporozla ilişkin bulgu ve belirtiler aranır.
3. Diyet ve diğer besin destekleri ve hayat tarzı uygun şekilde düzenlenir, kırıkla ilgili risk faktörlerinden düzeltilebilecekler müdahale edilir.
4. Osteopenili hastalarda FRAX risk skorlaması kullanılarak hastanın 10 yıllık kırık riski ve majör kırık riski hesaplanır ve toplam risk değerlendirmesi için gerekirse vertebra görüntülemeleri yapılır.
5. Kimin ve nasıl tedavi edileceği, elde mevcut veriler ve klinik bilgi ile kararlaştırılır.

Eğer hasta, aşağıdaki özelliklere sahipse, farmakolojik tedavi düşünülmelidir:^{1,2}

1. Klinik ya da asemptomatik vertebra kırığı ya da kalça kırığı varsa
2. Kalça DXA (femur boynu ya da total kalça değerleri) ya da lomber vertebra T skorları ≤ -2.5 ise
3. Düşük kemik kütlesi (osteopeni) bulunan hastalarda WHO skorlarına göre 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ ve 10 yıllık herhangi majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise, hasta tercihi de dikkate alınarak medikal tedavi düzenlenebilir.

Farmakolojik olmayan tedavi girişimleri olarak da şunlar dikkate alınmalıdır:¹

1. Düşme ile ilgili risk faktörlerinde düzenleme yapılır.
2. Yardım gerektiren durumlarda fizik tedavi ya da diğer yardımcı araçlardan yararlanılabilir.
3. Ağırılık yükleyici, kas güçlendirici egzersizler ve denge çalışmaları yapılabilir.

11.2.1 Farmakoterapi Endikasyonları

Tedavi edilmesi gereken hastalar şöyle tanımlanabilir:^{1,2}

1. Frajilite kırığı olması.
2. Femur boynu, total kalça ya da lumbal vertebralardaki T skorun ≤ -2.5 olması.
3. T skorun -1 ile -2.5 arasında olduğu düşük kemik kütlesi durumunda, FRAX skorlamasıyla 10 yıllık kalça kırığı riski $\geq 3\%$ 'ten, majör osteoporotik kırık riski $\geq 20\%$ ise farmakoterapi düşünülmelidir.

11.2.2 Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Osteoporoz tedavisinde kullanılacak ilacın kırık azaltıcı etkisinin gösterilmiş olması gerekir. Bu etkisi randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiş olan ve bu nedenle FDA (Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) onayı almış ilaçlar şunlardır:^{1,2}

1. Bisfosfonatlar (alendronat, alendronat ve D3 kombinasyonu, ibandronat, ri-sedronat ve zoledronik asit)
2. Denosumab (RANKL inhibitörü)
3. Kalsitonin
4. Raloksifen (östrojen agonist/antagonisti)
5. Doku selektif östrojen kompleks (konjuge östrojenler/bazedoksifene)
6. Paratiroid hormonu (1-34) (teriparatid) ve Parathormon ilişkili protein analogu (Abaloparatid)
7. Östrojenler (östrojen ve/veya hormon tedavisi)
8. Romosozumab (Monoklonal anti-sclerostin analogu)

Bu ilaçlar dışında, kırık azaltıcı etkileri ve güvenlikleri gösterilmiş, ancak FDA tarafından onay verilmemiş, EMA ya da diğer otoriteler tarafından kullanımlarına onay verilmiş ve bazı ülkelerde kullanılmakta olan başka ilaçlar da vardır: Bu ilaçlar, yukarıdaki ilaçların çeşitli nedenlerle kullanılmadığı durumlarda kullanılabilecek ilaçlar olarak tanımlanmıştır.

1. Stronsiyum ranelat
2. Kalsitriol
3. Genistein
4. Diğer bisfosfonatlar (etidronat, pamidronat, tiludronat)
5. Tibolon
6. Paratiroid hormon (1-84)
7. Sodyum florid

FDA onaylı ilaçların kırık riski azaltıcı çalışmaları çoğunlukla postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılmıştır. Erkek osteoporozu ve glukokortikoid nedenli osteoporozla ilgili çalışmalar da vardır. Kırık önleme çalışmaları, genellikle frajilite kırığı bulunanlarda ya da DXA ile osteoporotik olduğu gösterilmiş hastalarda yapılmıştır. Kırığı olmayan osteopenili hastalarda yapılmış çalışmalar da vardır, ancak bunlar kanıt gücü yüksek çalışmalar değildir.

11.2.3 Tedavi Seçimi

Teriparatide, abaloparatide ve romosozumab dışındaki tüm ilaçlar antirezorptif etkilidir. Bu ilaçların hepsi vertebral kırık riskini değişik derecelerde azaltmaktadır. Tüm ilaçların, kırık dışında değişik son noktalarda (KMY, kemik döngüsü göstergeleri gibi) çalışmaları olsa da, osteoporoz tedavisinde temel hedefin 'kırık önlenmesi' olması nedeniyle, hekimler ilaç seçiminde kırık etkinliğini dikkate almak zorundadırlar. Bunlar arasında da kalça kırık riski azalttığı gösterilmiş olan ilaçlar (alendronat, risedronat, zoledronik asit, denosumab) ilk sıra tercih ilaçları olarak gösterilmektedir.² Bunlar arasında seçim yapılırken, hastanın özellikleri, ilaç yan etkileri ve maliyet-etkinlik dikkate alınmalıdır.

Yayımlanmış tüm veriler gözden geçirildiğinde, son yıllarda artık iyice yerleşen tedavi yaklaşımı, oral bir bisfosfonat ile (alendronat ya da risedronat) ile tedaviye başlamak, bunlar tolere edilemiyorsa tedaviyi zoledronik asit ile sürdürmek şeklindeki yaklaşımdır.³ Hastada bisfosfonat kullanımı ile ilgili sorunlar varsa, denosumab seçilebilir.

Hekim her hastaya verilecek tedaviyi planlarken, seçtiği ilacın potansiyel yarar ve risklerini, vertebral ve non-vertebral kırıktaki etkinliğini düşünerek öneride bulunmalıdır.^{1,2,3} İlaçların kırık azaltıcı etkilerini bilerek ilaç seçimi yapılmalıdır. Önerilecek ilaç, tercihen hem kalça hem de vertebral kırık riskini azaltan ilaçlardan olmalıdır. Bu özelliğe sahip ilaçlar arasında seçim yapılırken, bir taraftan hasta özellikleri, ek sorunları ve tercihleri, diğer yünden maliyet-etkinlik de dikkate alınmalıdır. Bu durumda ibandronat, raloksifen, stronsiyum ranelat ikinci-üçüncü sıra tedavi olarak dikkate alınabilir. Yüksek kırık riski olan postmenopozal kadınlarda (örneğin T skoru ≤ -3.5 ve frajilite kırığı yoksa; T skoru ≤ -2.5 ve frajilite kırığı, ciddi ya da multipl vertebra fraktürü olan) anabolik ajan (teriparatide, abaloparatide, romosozumab) ön planda tercih edilebilir. Bu tedavileri kullanan hastalarda, sağlanan kemik yoğunluk artışının sürdürülmesi için ilaç tedavisi sonlandıktan sonra ilk sıra antirezorptiflerden biriyle devam edilmelidir.

Sık kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkileri Tablo 1' de gösterilmiştir. FDA tarafından onay verilmemiş olan stronsiyum ranelat, EMA onayıyla Türkiye'de de kullanıldığı için tabloya dahil edilmiştir (2'den adapte edilmiştir)

Tablo 1. Osteoporoz tedavisine kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkileri

İlaç	Vertebral kırık	Nonvertebral kırık	Kalça kırığı
Alendronat	+	+	+
Zoledronik asit	+	+	+
Risedronat	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Teriparatid, Abaloparatid	+	+	-
İbandronat	+	-	-
Raloksifen	+	-	-
Kalsitonin	+	-	-
Strontsiyum ranelat	+	+	-
Östrojen	+	+	+
Romozozumab	+	+	+

Osteoporoz tedavisinde kullanılmakta olan ilaçların endikasyonları ve hangi klinik durumlarda hangi dozlarda kullanıldığı Tablo 2' de özetlenmiştir (2' den adapte edilmiştir).

Kullanılan ilaçların temel özellikleri aşağıda belirtilmiştir:

Bisfosfonatlar: Osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır.^{1,2,3}

Etki mekanizmaları: Pirofosfat analoglarıdır. Bunlar, hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemiğe entegre olurlar. Osteoklastların fonksiyonlarını ve çoğalmalarını inhibe eder. Osteoklast apoptozisini artırır. Oral yararlanımları %1-3 arasında olmasına rağmen çok uzun süreler kemik retansiyonu devam eder. Uzun kemik retansiyon süresi ve remodeling olayının sürekliliği nedeniyle gebe kalma olasılığı/ isteği olan fertill kadınlarda bisfosfonatlar önerilmemelidir. Böyle bir hastada kullanım gerekliliği hekim tarafından düşünülmüşse, bu durumda bilgilendirilmiş onam formu (hasta ve varsa eşinden) alınmalı ve durum detaylı olarak anlatılmalıdır. Genel yaklaşımımız fertill kadınlarda bisfosfonatları kullanmamak şeklindedir. Hasta ve varsa eşi bu duruma onay veriyorsa kullanımları düşünülebilir.

Kullanım şekli: Sabah açken, bir bardak dolusu bol suyla (başka sıvı kullanılmaz!) alınır. Alendronat ve risedronat için 30 dakika, ibandronat için 60 dakika, sırt üstü uzanılmaması söylenmelidir. Hasta oturur durumda kalabilir ya da dolaşabilir. Oral alındıklarında %1'den azı emilmektedir. Su dışındaki başka sıvılar, ilacın yemekle alınması ve yemek sonrası iki saat içinde alınan ve emilimi etkileyecek ilaçlarla (kalsiyum, magnezyum, demir, alüminyum) emilen miktar önemli miktarda azalmaktadır.

Tablo 2. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların endikasyon ve dozları²

İlaç	Postmenopozal osteoporoz tedavi ¹	Postmenopozal osteoporoz korunma ²	Glukokortikoid osteoporozu tedavi	Glukokortikoid osteoporozu korunma	Erkek osteoporozu
Alendronat	10 mg tab/gün	5 mg/gün	5 mg tab/gün	-	10 mg tab/gün
	70 mg tab/haftada bir	35 mg/haftada bir	10 mg tab/gün		70 mg tab/haftada bir
	70 mg+d vıt tab/haftada bir				
Risedronat	5 mg tab/gün	5 mg tab/gün	5 mg tab /gün	5 mg tab /gün	35 mg tab/haftada bir
	35 mg tab/haftada bir	35 mg tab/haftada bir			150 mg tab /ayda bir
	150 mg tab/ayda bir	150 mg tab /ayda bir			
Zoledronik asit	5 mg iv /yıl	5 mg iv/2 yılda bir	5 mg iv /yıl	5 mg iv /yıl	5 mg iv /yıl
Denosumab	60 mg s.c./6 ayda bir		60 mg s.c./6 ayda bir		60 mg s.c./6 ayda bir*
Östrojen	değişik dozlarda preparatlar mevcut				
Teriparatid	20 mcg /s.c./gün		20 mcg /s.c./gün		20 mcg /s.c./gün
Abaloparatid	80 mcg /s.c./gün				80 mcg /s.c./gün
Romozozmab	210 mg/s.c./ay				210 mcg /s.c./ay
İbandronat	2,5 mg tab/ gün	2,5 mg tab/ gün			
	150 mg tab /ayda bir	150 mg tab /ayda bir			
	3 mg iv/3 ayda bir				
Raloksifen	60 mg tab /gün	60 mg tab /gün			
Stronsiyum ranelat	2 gra saşe toz /gün				
Kalsitonin	200 iu, intra nasal/günde bir				
	100 iu s.c /günde bir				

*Yüksek kırık riskine sahip erkeklerde kullanılabilir.

¹Tedavi: Osteoporoz tanısı konulmuş hastanın tedavisi anlamında kullanılmıştır.

²Korunma (Prevansiyon): Klinik osteoporoz tanısı konulmamış kişilerde, bir hastalık, durum ya da ilaç tedavisi nedeniyle osteoporoz ve dolayısıyla kırık gelişme riskinin olduğu durumlardaki ilaç kullanımını ifade etmektedir.

Kontrendikasyonları ve tedavi ile ortaya çıkan sorunlar: Hipersensitivite söz konusu ise ya da hipokalsemi varsa kullanılmazlar. Böbrek fonksiyon bozukluklarında, eğer GFR <35 mL/dk ise alendronat ve zoledronat, GFR <30 mL/dk ise risedronat ve ibandronat verilmez. Orta dereceli (GFR: 30-60 mL/dk arasında) böbrek fonksiyon bozukluğunda alendronat ve risedronatın güvenle kullanılabileceğine ilişkin bir çalışma vardır.^{4,5} Aktif üst gastrointestinal sorun yaşayan hastalara, ilacı aldıktan sonra oturamayacak durumdaki hastalara ve anatomik-fonksiyonel özofagus sorunu (akalazy-a-striktür) bulunan, gastrointestinal sistemde cerrahi anostomozu olan bariatrik cerrahi tiplerinde (örneğin Roux-en-Y gastrik bypass operasyonu) olan hastalara oral bisfosfonat verilmemelidir. Nitrojen içeren bisfosfonatların (ibandronat, zoledronat) intravenöz (i.v.) ilk kullanımlarında vakaların %30-40'ında akut faz re-aksiyonlarına yol açmaktadır. Ateş, kas ağrısı birkaç gün devam eder. Asetaminofen (parasetamol) kullanılarak semptomlar kontrol edilebilir. Yine i.v. kullanımda böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülebilmektedir. Oral ya da i.v. kullanımlarında bazı hastalar kemik, eklem, kas ağrıları tanımlamaktadır. İlaç kesildiğinde bu yakınmalar geçmektedir. Yine çok seyrek görülen fakat önemli bir komplikasyon, çene osteonekrozu (ÇO)'dur.^{6,7,8} Bu durum daha ziyade, oral hijyeni bozuk, maligniteli ve parenteral bisfosfonat kullanımlarda söz konusu olmaktadır. Yine nadir görülen bir sorun, subtrokanterik femur kırıklarıdır.^{9,10} Bunlar düşük enerjili travmayla ya da kendiliğinden olan kırıklardır. Hastalar bazan kırık öncesinde, kırık bölgesinde kemik ağrısı tanımlarlar. Subtrokanterik bölgede radyografik olarak sklerotik bir alan görülebilir. Son yıllarda yine, 5 yıl ve daha fazla oral bisfosfonat kullanan küçük bir hasta grubunda (2/1000 vaka) özofagus kanseri ile ilişkilendirme söz konusudur.^{11,12} Bir başka çalışmada ise böyle bir ilişki tanımlanmamıştır. İ.v. zoledronik asit kullanımıyla ilişkilendirilmiş bir başka sorun da bir çalışmada saptanan (HORIZON Pivotal Fracture Trial) atriyal fibrilasyon riski artışıdır.¹³ Diğer çalışmalarda bu durum doğrulanmamıştır.

Bisfosfonat kullanımında karşılaşılan bu sorunlar nedeniyle, ilaç seçiminde öncelikle oral bisfosfonatlar (alendronat ya da risedronat, özellikle alendronat) tercih edilmeli, bunları tolere edemeyen hastalara zoledronik asit verilmelidir.³

11.2.4 Alendronat

Postmenopozal osteoporozun tedavisi ve önlenmesinde, glukokortikoid osteoporozunda ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir. 10 mg/gün ve haftada bir 70 mg'lık tablet formları mevcuttur. Erkek osteoporozunda kullanımı da aynı günlük ve haftalık dozlardadır. Alendronat son yıllarda D vitamini 2800 IU ve 5600 IU ile desteklenen kombinasyon tabletleri olarak da piyasaya verilmiştir. Aynı tablette D vitamini bulunması, D vitamini replasmanında kolaylık sağlamaktadır. Alendronat vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarında risk azaltıcı etkiye sahiptir. Vertebralarda ve kalçada kemik yoğunluğunu arttırmaktadır. Önkolda kemik kaybını önlemektedir. On yıllık etkinlik çalışmaları vardır. Alendronat, 3 yıllık kullanımla, önceden

vertebral kırığı olmayanlarda yeni radyografik vertebra kırığı riskini %47, önceden vertebral kırığı olanlarda yeni radyografik vertebral kırıkları %44, klinik vertebral kırık riskini %55, çoklu vertebra kırık riskini %90 ve kalça kırığı riskini %51 azaltmaktadır.¹⁴⁻²⁰ Bunu gerçekleştirirken KMY'de lomber bölgede %6-8 ve kalçada %4-5 artış sağlamaktadır.

Yan etkileri: Alendronat 13 yıla kadar kullanıldığında iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Klinik kullanımda gastrointestinal sorunlar yaşandığı rapor edilmektedir. Seyrek olarak gastrointestinal erozyonlara, ülserasyonlara ya da kanamalara yol açtığına ilişkin raporlar vardır. Ciddi sorunların sıklığı 1/10000 vaka kadardır. Haftalık dozlar, günlük dozdan daha az yan etkilere neden olmaktadır. Eğer gastrointestinal yan etkiler oluşursa, semptomlar düzeline kadar ilaç kesilmeli, gerekli tedaviler yapıldıktan sonra alendronat ya da başka oral bisfosfonata başlanmalıdır.

Tedavi süresi: 10 yıla kadar etkinlik ve güvenlik çalışmaları vardır. 13 yıla kadar gözlemler vardır. Alendronat kesildiğinde, hızlı kemik kaybının başlaması hemen olmaz. Riski çok yüksek olmayan hastalarda, 4-5 yıl kullandıktan sonra 1-2 yıllık ilaç tatilleri verilmesi, bu nedenle kemik kırık riskinin artışına neden olmaz. Şiddetli osteoporozda bu arayı 10 yıldan sonra vermek daha doğru olacaktır.^{20,21} 1-2 yıllık ilaç tatilini izleyerek birkaç yıllık daha alendronat tedavisi ya da benzer etkinlikteki anti-osteoklastik ilaç (denosumab) verilmesi denenebilir.

Bütün oral bisfosfonatlar (risedronat ve ibandronat dahil), sabah boş mideye ve bol suyla alınmalıdır. Alındıktan sonra, hastaların yarım saat sırtüstü yatmaması önerilir. Hasta oturabilir ya da dolaşabilir.

11.2.5 Risedronat

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde, osteoporozlu hastalarda kırığın önlenmesinde, glukokortikoid osteoporozunun önlenmesi ve tedavisinde ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir. İlk kabul edilen formu 5 mg/gün olarak kullanılır ve daha sonra haftada bir gün 35 mg'lık tabletleri onay almıştır. ABD'de ayda bir kez kullanılan 150 mg tabletleri vardır. Ülkemizde ve bazı ülkelerde ise 2x75 mg/ay formu hala kullanılmaktadır. Risedronat 3 yıl kullanıldığında, radyografik vertebral kırıklarda %41-49 azalma sağlamıştır. Kalça kırığı risk azaltımını görmek amacıyla düzenlenen çalışmada (HIP) kalça kırık riski azalması %30 olarak bulunmuştur.²²⁻²⁶ Risedronat çalışmalarında KMY artışları lomber bölge için %4.54, femur boynu için %2.75 olarak gerçekleşmiştir.

Tedavi süresi: Dokuz yıla kadar güvenli kullanılabileceğine ilişkin dataları vardır. Üç yıl kullanıldıktan sonra 1 yıl ara verilen bir çalışmada, tedavisiz kalınan yıl içinde KMY azalması gözlenmiş, fakat bazal ve plasebo değerlere göre anlamlı yüksek kalmaya devam etmiştir. Kemikte kalma süresi alendronat ve zoledronat kadar fazla olmadığı için tedavi tatilleri uygulanması konusu risedronat için belirlenmiş

değildir. Elde edilen datalar daha çok kemik yoğunluğu ile ilgilidir. Kırık riski azaltımının devamı konusunda kanıt çok değildir.

Yan etkileri: Bisfosfonatlar ve alendronat bahislerinde anlatıldığı gibidir.

11.2.6 Zoledronik Asit (Zoledronat)

Postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde, erkek osteoporozunda, kalça onarımı cerrahilerinden sonra yeni kırıkların önlenmesinde ve glukokortikoid osteoporozunun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Tüm endikasyonlar için kabul edilmiş doz 5 mg/yıl i.v. uygulama şeklindedir. Vertebral kırıklarda %70, kalça kırıklarında %41 ve non-vertebral kırıklarda %25'lik risk azalması yapmaktadır.²⁷ Kalça kırığı nedeniyle cerrahi onarım yapılan hastalarda, sonraki kırık riskini %35 azaltmıştır.²⁸

Tedavi süresi: Yılda bir 5 mg/i.v. (15 dk'da verilir) uygulama şeklinde 6 yıllık güvenlik verileri mevcuttur. Tedavi tatilleri düşük kırık riskli hastalarda 3 yıllık kullanım sonrası önerilmektedir. Tatil sonrası yeniden üç yıllık bir uygulama ve akabinde yine tedavi tatili uygulanması mümkündür.

Yan etkileri: i.v. kullanımı, ilk uygulamada hastaların yaklaşık %30-40'ında akut faz reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Daha sonraki dozlarda bu sıklık azalmaktadır. Çene osteonekrozu seyrek (7/100.000) ve daha ziyade malignitesi olan ve oral hijyeni bozuk hastalarda görülebilir. 2015 yılında zoledronat kutusu içine osteonekroza yönelik uyarı kartı konması gündeme gelmiştir. Atriyal fibrilasyonun ve böbrek fonksiyonları bozukluğu sıklığının artabileceğini gösteren datalar vardır.²⁷ Her enjeksiyondan önce GFR ölçülerek kullanım emniyeti araştırılmalıdır. Gözde enflamasyon, bazı vakalarda rastlanan bir diğer sorundur.

11.2.7 İbandronat

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda osteoporoz önlenmesi ve tedavisi için onaylıdır. Önleme ve tedavi için kabul edilmiş dozlar 2.5 mg/gün'dür. Ayrıca 150 mg tablet/ayda bir gün dozları da bu onayları almıştır. İ.v. 3 mg /3 ayda bir (15-30 saniye-de verilir) uygulanan dozu ise sadece postmenopozal osteoporoz tedavisi için onaylıdır. Yapılmış çalışmalarında^{29,30}, vertebral kırık riskini üç yılda %50-62 arasında azaltmıştır. Nonvertebral ve kalça kırık riskini azaltmamıştır. Bu nedenle daha önce önce anılan 3 bisfosfonata (alendronat, risedronat, zoledronat) göre daha az etkili sayılmaktadır. Eğer özellikle kalça kırık riskini azaltmak için alendronat, risedronat ve zoledronat kullanımı önerilmiş ve bunlar tolere edilememişse, bu durumda seçilecek ilaç ibandronat değil, denosumab olmalıdır.

Tedavi süresi: Ayda bir 150 mg tablet, günde 2.5 mg tablet ve 3 ayda bir i.v. 3 mg

tedavileriyle üç yıla kadar güvenlik çalışmaları vardır.^{1,2,3}

Yan etkileri: Yukarıda belirtilen, i.v. kullanımdaki bisfosfonat sorunları ibandronat'ın parenteral kullanımı için, oral bisfosfonatların yan etki sorunları da oral ibandronatın tedavisi için geçerlidir.

Diğer bisfosfonatlar (etidronat, pamidronat, tiludronat): Bazılarının vertebral kırık riski için küçük faydalar gösterdiği çalışmalar olmakla birlikte, FDA onayı alamamıştır. Pamidronat'ın Paget hastalığı, malignite hiperkalsemisi ve miyozitis ossifikans için kullanım onayı vardır. Daha etkili bisfosfonatların (alendronat, risedronat, zoledronat) varlığı nedeniyle osteoporozda kullanımları yoktur.

11.2.8 Denosumab

"Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand" (RANKL)'a karşı tam insan monoklonal antikorudur. RANKL miktarını azaltmaktadır. Kemik mikroçevresinde öncü hücrelerin uygun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoklast fonksiyonunu ve osteoklastların yaşam sürelerini azaltmaktadır. Postmenopozal osteoporoz, erkek osteoporozu ve glukokortikoid osteoporozunda kullanım onayı almıştır. Osteoporotik kırık riski yüksek olan postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, bisfosfonatlara alternatif bir başlangıç tedavisi olarak denosumab kullanılması önerilmektedir.^{1-2,31} Bu endikasyon için onaylanmış dozu 6 ayda bir subkutan (SC) 60 mg şeklindedir.³²⁻³⁴ Denosumab ayrıca, yüksek kırık riskine sahip erkeklerde, meme kanserli aromataz inhibitör tedavileri alan kadınlarda ve gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat kanserli erkek hastalarda da kemik kütlesini arttırmak amacıyla onaylanmıştır. Yine dev hücreli kemik kanseri tedavisinde 120 mg'lık preparatı mevcuttur. Denosumab, üç yıllık uygulamada vertebral kırık riskini %68, vertebral kırık riskini %40 ve non-vertebral kırık riskini %20 azaltmıştır.

Tedavi süresi: Altı ayda bir 60 mg SC uygulama şeklinde uygulanmaktadır. Denosumab'ın kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki etkileri ilaç zamanında alınmadığında, 6 ay sonra tersine dönmektedir. Bu yüzden ilaç tatili veya tedavi kesintisi bu ajanla tavsiye edilmez. Denosumab alan postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, kırık riskinin tedaviden 5-10 yıl sonra yeniden değerlendirilmesi, kırık riski yüksek olarak devam eden kadınların ya denosumab tedavisine devam etmesi ya da diğer ilaçlarla tedavi edilmesi önerilmektedir. Osteoporozu olan ve denosumab alan postmenopozal kadınlarda, takip eden bir antirezorptif (örn., bisfosfonat, hormon tedavisi veya selektif östrojen reseptör modülatörü) veya başka bir tedavi uygulanmadan denosumab uygulaması geciktirilmemeli veya durdurulmamalıdır. Aksi takdirde hızlı kemik mineral yoğunluğu kaybı ve kırık riskinde artış görülebilir.³¹

Yan etkileri: Denosumab hipokalsemiye neden olabilmektedir. Denosumab tedavisi öncesinde hipokalsemi varlığı araştırılmalı ve varsa tedavisi yapıldıktan ve durum

düzelikten sonra denosumab verilmelidir. Çene osteonekrozu seyrek olarak görülebilmektedir. Bu vakalar genellikle daha yüksek dozların kullanıldığı kanser vakalarıdır. Bu konuda EMA ilaç kutusuna osteonekroz için uyarı kartı konması konusunu 2015'te gündeme almıştır. Denosumab da atipik femur kırıklarına (subtrokanterik) yol açabilmektedir. Bisfosfonat tedavilerinden farklı olarak denosumab tedavisi kesildiğinde KMY kaybı hızla gerçekleşir ve eğer kırık riski azalmasının devamı arzulanıyorsa, başka bir ilaçla tedaviye devam etmek gerekir.^{1,2}

11.2.9 Teriparatid (PTH 1-34) Abaloparatide

Teriparatid (recombinant human PTH (1-34)), FDA ve EMA tarafından, postmenopozal osteoporoz, glukokortikoid osteoporozu ve erkek osteoporozu için (diğer tedavilere yanıt vermeyen ya da hipogonadizme bağlı osteoporoz gibi yüksek risk oluşturan durumlarda) onay almıştır.

Abaloparatide Parathormon related protein analogu'dur.

Dünyada genellikle yüksek kırık riskine sahip ve diğer tedavilere yanıt vermemiş ya da diğer tedavileri tolere edememiş postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavisi için onaylıdır.

Teriparatid ve abaloparatide tedavisi öncesinde PTH ve 25(OH)D düzeyi ölçümü zorunludur. Tedaviye başlamadan önce, hastalarda hiperparatiroidizm ve osteomalazi olmadığı gösterilmelidir. Ayrıca şu durumlarda da ilacın kullanılmaması gerekir:

- Yüksek osteosarkoma riskinin bulunduğu Paget hastalığı ya da açıklanmamış yüksek ALP varlığı gibi durumlar
- Epifizleri kapanmamış hastalar
- Daha önce bir nedenle kemiğe radyoterapi uygulanmış hastalar
- Kemik metastazları ya da kemik malignitesi olan hastalar
- Başka metabolik kemik hastalığı olan hastalar (osteomalazi, Paget, hiperparatiroidizm, osteogenezis imperfekta, osteopetrozis, renal osteodistrofi)
- Hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği
- Aktif ya da yakın zamanda tanısı konmuş ürolitiazis
- İki yıldan daha uzun kullanımlarda güvenilirlik ve etkinliği bilinmemektedir. O nedenle daha uzun süre kullanılmaz.

Bu endikasyonlar için onaylı dozu günde bir teriparatid için 20 mcg iken abaloparatid için 80 mcg SC injeksiyon şeklindedir. Kullanım süresi değişik ülkelerde 18-24 ay

kadardır. Vertebral kırık riskini bu sürede %65-69, non-vertebral kırık riskini %53-54 azaltmaktadır. Yeterli hasta sayısına ulaşamadığından nonvertebral kırık riski hesaplanmış, ancak kalça kırık riski azalması hesaplanmadığından, bu alandaki kırık riskini azalttığına ilişkin veri yoktur. KMY'yi vertebralarda %9-13, femur boynunda ise %6-9 arasında arttırmıştır.³⁵⁻³⁷

Tedavi süresi: Güvenlik çalışmalarındaki bazı sorunlar (hayvan çalışmalarında osteosarkom sıklık artışı) nedeniyle kullanım süresi 24 ayla sınırlanmıştır. Bazı ülkelerde onayı 18 aylıktır. Daha uzun süreli etkileri bilinmemektedir. İlaç kesildikten sonraki bir yıl içinde kalçada KMY kaybına uğrasa da vertebral kırıklardaki koruyuculuk 1-2 yıl daha devam eder. Eğer tedavi kesildikten sonra alendronat tedavisine başlanırsa, kemik kaybı duracağı gibi, alendronata bağlı kemik yoğunluk artışı sağlanabilmektedir. Bu nedenle, teriparatid ve abaloparatid tedavisi sonrası antirezorptif ilaçlarla tedaviye devam edilmelidir.

11.2.9.1 Kontrendikasyonları ve yan etkileri

Teriparatid, rat çalışmalarında osteosarkoma yol açmıştır ve bu durum prospektüste "black box" olarak ifade edilmiştir. Rat çalışmalarında kullanılan dozların, insan çalışmalarındakinden 3-58 kat yüksek olduğu ve ratların hayatı boyunca devam ettiği burada vurgulanmalıdır. İnsanlardaki dozun 3 katına kadar verildiğinde böyle bir etki görülmediği sonraki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu risk nedeniyle osteosarkom riskinin olduğu hastalarda (Paget hastalığı, epifiz açıklığı devam edenlerde, kemiğe RT verilmiş olanlarda, kemik spesifik alkale fosfat artışının açıklanamadığı durumlarda) kullanımı kontrendikedir. Osteosarkom olasılığı yetişkinlerde 1/250000 kadardır. Teriparatid ve abaloparatid, primer hiperparatiroidizm ve tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidizm durumlarında verilmemelidir. Teriparatid kullanımının yan etkileri bulantı, ortostatik hipotansiyon ve bacak kramplarıdır. Hiperkalsemi sık görülmez, genellikle hafif asemptomatik ve geçicidir. Ortostatik hipotansiyon yatar durumda düzelmektedir. İlk birkaç dozda gözlenmektedir.³⁸⁻⁴⁰ İlaç allerjileri, ürtiker, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar farenjit söz konusu olabilmektedir.

11.2.10 Romosozumab

Romosozumab, monoklonal anti-sclerostin analogudur. Sclerostin osteositlerde üretilir ve kemik yapımını inhibe eder. Romosozumab sclerostini inhibe eder, osteoblast fonksiyonları ve kemik yoğunluğunu iyileştirir, kırık riskini azaltır.⁴¹ Anabolik bir ajan olarak FDA 2019 da osteoporoz tedavisinde onaylamıştır. Çok yüksek kırık riskli postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda (düşük T-skoru < -2.5 ve kırıkları olan) veya çoklu vertebra kırığı olanlarda, vertebral, non-vertebral ve kalça kırık riskinin azaltılması için romosozumab tedavisi önerilmektedir. Romosozumab, çoklu vertebra kırığı veya kalça kırığı olan ve osteoporotik aralıkta KMY olan hastalarda

birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. Bu ajan, antirezorptif tedavileri başarısız olan kişilerde de düşünülebilir.³¹ Subkutan olarak ayda bir 210 mg uygulanır ve 12 ay boyunca verilir. Yan etki olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu bildirilmemiştir. Miyokard enfaktüsü veya inme anamnezi olan ya da MI ve inme için artmış riski olan kadınlarda romosozumab kullanımı önerilmemektedir.⁴² Romosozumab tedavisi sonrası antirezorptif ilaçlarla tedaviye devam edilmelidir. Postmenopozal osteoporozu olan 419 hastayı kapsayan bir yıllık çalışmada Romosozumab alandronat ve teriparatide ile karşılaştırılmış ve kemik mineral yoğunluğundaki artış Romosozumab kolunda %11.3 iken; alendronat kolunda %4.1 ve teriparatide kolunda ise %7.1 saptanmıştır.⁴² Postmenopozal osteoporozu olan 7180 kadında 12 aylık tedavi ile vertebral kırık riskini plaseboya oranla azalttığı gösterilmiştir.⁴³ Başka bir çalışmada ise daha önce frajilite kırığı olan 4093 kadında 12 ay romosozumab ve ardından 12 ay alendronat verilirken diğer grup 24 ay boyunca alendronat tedavisi verilmiş ve radyografik olarak vertebral kırık daha az saptanmış (6.2 ;11.9). Aynı zamanda nonvertebral kırık ve kalça kırık da daha az görülmüştür.⁴⁴

11.2.11 Raloksifen

SERM (Selektif östrojen reseptör modülatörü)'dir. Kemik üzerindeki etkileri östrojen agonisti şeklindedir. Raloksifen, postmenopozal osteoporozun önleme ve tedavisinde onaylıdır. Meme kanseri yönünden yüksek riskli postmenopozal kadınlarda meme kanseri riskinde azalma da yapmaktadır. Vertebral kırıklardaki etkinliği MORE çalışmasıyla gösterilmiştir. Vertebral kırık riskini %40 azaltmıştır. Aynı çalışmada vertebral KMY'de %2-3'lük bir artış sağlamıştır. Nonvertebral kırıklarda ve kalça kırık riskini azaltmada etkisizdir.⁴⁵⁻⁴⁶ Vertebral kırık riskini azaltmada onaylanmış dozu 60 mg /gün'dür.

Tedavi süresi: Tedavi güvenliği 4 yıllık çalışmalarla gösterilmiştir. Raloksifen, bir SERM olduğu için kemik dışındaki etkileri de araştırılmıştır. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyini azaltmış, ancak HDL üzerinde etkisiz bulunmuştur. Büyük plasebo kontrollü bir çalışmada kardiyovasküler ve serebrovasküler etkileri araştırılmış ve bu çalışmada inme sıklığında artış saptanmıştır. Meme kanseri riskini bir miktar azaltmıştır, ancak bu amaçla kullanımı için onayı yoktur.

Kontrendikasyonları ve yan etkileri: Venöz tromboembolik hastalık riskini 3 kat arttırmaktadır. Bu nedenle, bu öyküye sahip hastalarda kullanımı kontrendikedir. Diğer yan etkileri ise menopozal semptomlarda (sıcak basmaları, gece terlemeleri) artış ve bacak kramplarınıdır.⁴⁷⁻⁴⁹

11.2.12 Östrojen

Antirezorptif etkilidir. Günümüzdeki endikasyonu, sadece postmenopozal osteoporoz

önlenmesi içindir. Endikasyon şu açıklamayla verilmiştir: Önlemede kullanımı önerilen hastalar, diğer ilaçların kullanılmayacağı ve osteoporoz riski yüksek olan kadınlardır.

İlk zamanlar osteoporozdaki kullanımı çok teşvik edilse de, 2002 yılında yapılan WHI çalışması, bu grup için beslenen ümitleri, çalışmada saptanan olumsuz sorunlar nedeniyle boşa çıkarmıştır.⁵⁰⁻⁻⁵¹

WHI çalışmasında elde edilen sonuçlarda, vertebral ve kalça kırık riskinde %34, non-vertebral kırık riskinde ise %23 azalma sağlanmıştır. Kolorektal kanser riskinde de %37 azalma saptanmıştır. Ancak, koroner kalp hastalığı riskinde %29, inme riskinde %41 ve invaziv meme kanseri riskinde %26'lık artış meydana gelmesi nedeniyle, ilacın osteoporozdaki kullanımı kısıtlanmıştır.⁵²⁻⁵⁴ Etkin dozu 0.625 mg'dır. Hastanın durumuna göre, progesteronlu ya da progesteronsuz verilir. Östrojen replasman tedavisinin osteoporozdaki kullanımı için günümüzdeki yaklaşımımız şu şekildedir: Eğer şiddetli menopozal semptomlar nedeniyle hastaya östrojen replasmanı yapılacaksa, başka aktif osteoporoz tedavi edici ilaç kullanmaya gerek yoktur. Bunun dışındaki endikasyon, osteoporoz gelişme riskinin yüksek olduğu ve diğer ilaçları kullanamayan hastalardır. Esasen böyle hastaların sayısı da pek azdır.^{1,2} Östrojen tedavisi öncesinde hastaların tromboemboli açısından sorgulanması ve araştırılması gereklidir.

11.2.13 Stronsiyum Ranelat

Kemik yapımını arttıran, yıkımını ise azaltan bir ilaç olarak sunulmuştur. EMA tarafından kullanımına izin verilmiştir. FDA onayı yoktur. Bu nedenle sadece bazı Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. Preosteoblastik hücre replikasyonunu arttırdığı, preosteoklastik farklılaşmayı ise azalttığı ileri sürülmekte ise de, temel etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Vertebral kırık riski SOTI çalışmasında araştırılmış ve üç yıllık kullanımla vertebral kırık riskinde %41 azalma sağlamıştır. Nonvertebral kırıklar ise TROPOS çalışmasında araştırılmış ve nonvertebral kırık riski %16, majör kırık riski ise %19 azaltılmıştır. Kalça kırık riskinde azalma görülmemiştir.^{55,56} Daha sonra 8 yıllık kullanımla ilgili veriler de açıklanmıştır ve KMY artışının devam ettiği vurgulanmıştır.⁵⁷ Yan etki olarak, diyare ve trombo-embolik hastalık riskinde artış görülmektedir. 2012 yılında Fransa'da AFSSAP tarafından stronsiyum ranelat kullanan hastalarda 3 yıl içinde 199 önemli istenmeyen olay yaşandığı (%52'si trombo embolik olay ve %26'sı DRESS sendromunu da içeren cilt sorunları ve MI dahil ciddi sorunlar) ve bu nedenle kullanımında dikkatli olunması gerektiği beyan edilmiştir. AFSSAPS'ın önerisi, bu ilacın, bisfosfonat kullanamayan, 80 yaş altı ve yüksek kırık riskine sahip hastalarda kullanılmasıdır. Daha sonra 2013 yılında EMA da bu yönde deklarasyonda bulunmuştur. Bu açıklamalar sonrasında ilacın Fransa'daki kullanımının azaldığı gözlenmiştir.⁵⁸

11.2.14 Kalsitonin

Osteoklast inhibitörüdür. Nazal sprey şeklindeki formları postmenopozal osteoporoz tedavisi için onay almıştır. Onaylanmış dozları, nazal sprey için 200 IU / gün'dür. Vertebral kırıklardaki risk azaltımı %33 kadardır.⁵⁹ Nonvertebral ve kalça kırık riskini azaltmamıştır. Pahalı olması, kırık riskini azaltmadaki başarısının diğer ilaçlara göre azlığı ve son yıllarda gösterilen nonspesifik kanser riskindeki artışlar nedeniyle, osteoporoz tedavisinde bir alternatif değildir. Yan etki olarak hipersentiviteye yol açabildiği unutulmamalıdır. Kullanımında, zaman içinde ilaca karşı antikolar oluştuğu gösterilmiştir. Bu antikoların blokan olmadığı sonraki çalışmalarda ortaya konmuştur.

11.2.15 Sodyum Fluorid

Bilinmeyen bir mekanizmayla yeni kemik oluşumunu uyardığı düşünülmektedir. Oluşan yeni kemiğin kalitesi ile ilgili kuşkular vardır. Yeni kemik oluşumuna rağmen, kemik kırık riskindeki azaltıcı etkisi kuşkuludur.

Osteoporoz Tedavisi - TEMD Önerileri

- Osteoporozun medikal tedavisine başlamadan önce mutlaka sekonder nedenler dışlanmalıdır (Sınıf A).
- Kırık ve düşme riskini arttıracak faktörlerin düzeltilmesine çalışılmalıdır (Sınıf A).
- Farmakoterapi için endikasyonlar: Frajilite kırığı varlığı ya da T skorunun ≤ -2.5 SD olması ya da T skoru -1 ile -2.5 arasında olan hastalarda FRAX değerlendirmesinde 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq 3\%$ 'ten, majör osteoporotik kırık riskinin $\geq 20\%$ 'den fazla olduğu durumlar (Sınıf A).
- İlaç tedavisi verilmesine karar verilmiş ise ilk tercih edilecek ilaçlar alendronat, risedronat, zoledronat ve denosumab olmalıdır (Sınıf A).
- İlk sıra ilaçlarını kullanamayacak hastalarda ikinci ve üçüncü sıra ilacı olarak ibandronat ya da raloksifen kullanılabilir (Sınıf D).
- Çok yüksek riskli hastalarda teriparatid 18-24 aylık süreler için kullanılabilir, bu süre sonunda sağlanan yararların devam ettirilmesi için antirezorptif ilaçlarla devam edilmelidir (Sınıf A).

Kaynaklar

1. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. 2014 Issue, Version 1, Release Date: April 1, 2014.
2. AACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines, Endocr Pract. 2020; 26(Suppl 1).
3. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013, Maturitas 75 2013; 392-396.

4. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res.* 2007;22:503-508.
5. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005;20:2105-2115.
6. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected]review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2006;145:235]. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.
7. Bilezikian J. Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355:2278-2282.
8. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al (American Society for Bone and Mineral Research). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1479-1491.
9. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011;305(8): 783-789.
10. Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int.* 2009;20:1353-1362.
11. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA.* 2010;304:657-663.
12. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ.* 2010;341:c4444.
13. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al (HORIZON Pivotal Fracture Trial). Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-1822.
14. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al (Fracture Intervention Trial Research Group). Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348:1535-1541.
15. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077-2082.
16. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al (Fracture Intervention Trial [FIT] Research Group). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:938]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4118-4124.
17. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al (Fosamax International Trial Study Group). Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int.* 1999;9:461-468.
18. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al (Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;333:1437-1443.
19. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al (Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189-1199.
20. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX); a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927-2938.
21. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1555-1565.
22. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al (Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1344-1352.

23. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al (Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
24. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al (Hip Intervention Program Study Group). Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001;344:333-340.
25. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, et al. Longterm efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone.* 2003;32:120-126.
26. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:462-468.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2007;356:1809-1822
28. Lyles KW, Colon-Emerica CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Eng L Med* 2007;357:1799-1809.
29. Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al (Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe [BONE]). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1241-1249.
30. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, et al (Oral Ibandronate Study Group). Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:11-18.
31. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgaa048. doi: 10.1210/clinem/dgaa048
32. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al (FREEDOM Trial). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2009;361:1914]. *N Engl J Med.* 2009;361:756-765.
33. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2149-2157.
34. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al (AMG Bone Loss Study Group). Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone.* 2008;43:222-229.
35. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1434-1441.
36. Watts NB, Miller PD, Kohlmeier LA, et al. Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck KMY with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1125-1131.
37. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312-321.
38. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004;32:426-438.
39. Harper KD, Kregg JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res.* 2007;22:334.
40. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int.* 2010;21:1041-1045.
41. Li X, Ominsky MS, Niu QT et al. Targeted deletion of sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008;23:860
42. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA et al. Effects of Romosozumab Compared with teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res* 2017; 32:181

43. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J med* 2016;375:1532
44. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417
45. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation [MORE] Investigators). Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA*. 1999;282:637-645.
46. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3609-3617.
47. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al (Raloxifene Use for the Heart [RUTH] Trial Investigators). Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006;355:125-137.
48. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project [NSABP]). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial [published corrections appear in *JAMA*. 2006;296:2926 and *JAMA*. 2007;298:973]. *JAMA*. 2006;295:2727-2741.
49. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al (Continuing Outcomes Relevant to Evista [CORE] Investigators). Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1514-1524.
50. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al (Women's Health Initiative Investigators). Effects of östrojen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1729-1738.
51. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al (Women's Health Initiative Investigators). Effects of conjugated equine östrojen on risk of fractures and KMY in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21:817-828.
52. Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Östrojen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1996; 276:1389-1396.
53. Genant HK, Lucas J, Weiss S, et al (Estratab/ Osteoporosis Study Group). Low-dose esterified östrojen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med*. 1997;157:2609-2615.
54. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine östrojen with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002;287:2668-2676.
55. Meunier, P., Roux, C., Seeman, E., Ortolani, S., Badurski, J., Spector, T. et al. (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350: 459-468.
56. Reginster, J., Felsenberg, D., Boonen, S., Diez-Perez, A., Rizzoli, R., Brandi, M. et al. (2008) Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 58: 1687-1695.
57. Reginster, J., Bruyère, O., Sawicki, A., Roces-Varela, A., Fardellone, P., Roberts, A. et al. (2009) Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 45: 1059-1064.
58. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 April 2013: Outcome of periodic safety update report assessment leads to recommendation to restrict use of a medicine. April 12, 2013.
59. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al (PROOF Study Group). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. *Am J Med*. 2000;109:267- 276.

Tanım

Frajilite kırığı normal olarak kırık oluşturmayacak düzeydeki düşük düzeyli, düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçler sonucu oluşan kırıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mekanik güç, ayakta durma pozisyonu ya da daha düşük mesafeden düşmeye denk olan güçtür.¹

Osteoporotik frajilite kırığı, düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili başlıca vertebral kolon, kalça, önkol, omuz bölgesinde oluşan kırıklardır.¹ Başka bir tanım olarak majör osteoporotik kırık, vertebral kolon, femur, el bileği ve omuz ile ilişkili kırıktır. Osteoporotik frajilite kırığı başka kemiklerde de oluşabilir.^{1,2}

Bu kılavuzda, frajilite kırığı terimi bireyin boyu yüksekliğindeki mesafeden travmasız ya da minimal bir travma ile olan düşmelerde osteoporotik zeminde oluşan kırık anlamında kullanılmıştır.

Azalmış kemik yoğunluğu, frajilite kırığı için majör risk faktörüdür.² Diğer risk faktörleri; yaş, cinsiyet, sistemik ilaç kullanımı, geçirilmiş kırık, ailede osteoporoz öyküsü, fazla alkol kullanımı ve sigaradır.^{2,3} Genel popülasyonda yaşam beklentisi artmaktadır. Yaşlanan popülasyonla, osteoporoz prevalansı belirgin artmaktadır. Bu prevalans, 50 yaşında %2 iken 80 yaşında %25'ten fazladır.⁴ Dolayısıyla frajilite kırığı sıklığı artacaktır.

12.1 Klinik Bulgular

Frajilite kırığı tanımına uyan kırıkların klinik bulguları kırık bölgesine göre değişken olmakla birlikte, ağrı, şekil bozukluğu, hareket kısıtlılığı, organ disfonksiyonu, sinir tutulumu ve buna bağlı nörolojik bulgular gelişebilir.^{2,3}

Vertebra kırıkları skolyoz, kifoz, göğüs kafesi şekil bozukluklarına, kalça kırıkları duruş ve yürüyüş bozukluklarına ve gücün asimetrik dağılımına, omuz kırıkları ise kolun normal olarak günlük aktivitelerde kullanılamamasına neden olur. Vertebra kırıklarında, pubis-verteks mesafesindeki kısıalma ile pelvis kaburgalara yaklaşır, bu nedenle gastrointestinal sistemin yerleşme alanı daralır ve bu da gastrointestinal sistemde dispeptik yakınmalar, erken doyma ve karında distansiyona neden olur.

Göğüs bölgesinde ise, torakal vertebralardaki yükseklik kayıpları akciğer ekspansiyonunu azaltır ve restriktif bir solunum yetmezliği yaratır. Bu problem, kalp fonksiyonlarında da ikincil değişiklikler yapar.^{5,6} Bütün bunlara ilave olarak, kas iskelet sistemi problemleri (tendinit, bursit, tendon kalsifikasyonu, kas kontraktürü gibi) ikincil problemlere neden olabilir. Özetle; frajilite kırıkları, ağrıya, hareket kısıtlılığına, hayat kalitesinin düşmesine, debiliteye, hospitalizasyona ve sakatlığa neden olur, yaşam beklentisini azaltır.^{2,3,4,7}

12.2 Laboratuvar Değerlendirme

12.2.1 Görüntüleme Yöntemleri

Direkt grafi, tomografi ve MR görüntüleme tetkikleri, kemiğin dansitesi ile ilgili kantitatif bilgi verir.³ KMY, frajilite kırığı olan hastalarda çekim için koşulları sağlandığında, mevcut durumu saptamak ve tedavi etkinliğini takip etmek için yapılmalıdır. Ancak, frajilite kırığı olan spesifik hasta grubunun genel kemik durumu ve kırılan kemik bölgesi dolayısıyla testin değerlendirilmesi ile ilgili sınırlamaları göz önünde bulundurulmalıdır.⁸

Sınırlı sayıda hastada, durumu saptamak ve kırık riskini tahmin etmek için kantitatif komputere tomografi ile kemik yoğunluğu ölçümü yararlı olabilir.² Ancak, standardizasyonu yapılmış değildir. Takipte kullanımı mümkün değildir.⁹

12.3 FRAX Skoru

Frajilite kırığı olan hastalar, zaten tanımı dolayısıyla yüksek riskli hasta grubundadır. Dolayısıyla FRAX skorlamasının bu hastalarda ilave klinik yararı yoktur.^{8,9,10}

12.4 Frajilite Kırığı Olan Hastalarda Sekonder Endokrin/ Metabolik Hastalıkların Araştırılması

Her hastanın mevcut özelliklerine göre, sekonder osteoporoz nedenleri araştırılarak varsa etiyojisi saptanır. Böylece, mümkünse etiyojisine yönelik tedavi yapılır.²

12.5 Tanı Yaklaşımı

Frajilite kırığı tanımına uyan her hasta için başvurduğu ilgili branş (ortopedi, beyin ve sinir cerrahisi, fizik tedavi rehabilitasyon) tarafından öncelikle endokrinoloji konsültasyonu istenmelidir.² Endokrinoloji konsültasyonu mümkün değil ise, iç hastalıkları uzmanı ya da geriatri konsültasyonu uygun yaklaşımdır. Konsülte edilen hastanın mevcut metabolik durumu değerlendirilir. Osteoporoz etiyojisi açısından

sekonder nedenler araştırılır. Sekonder neden saptanırsa mümkünse etiyolojiye yönelik tedavi yapılır. Sekonder nedene bağlı osteoporotik hastaların kemik spesifik tedavileri kontrendike değilse yapılır.^{2,9}

12.6 Frajilite Kırığı Sonrası Tedavi

Frajilite kırığı geçirmiş hastanın, uygun mekanik (fiksasyon) ya da cerrahi tedavisi ilgili branşlar tarafından yapıldıktan sonra, medikal tedavisi için en uygun tedavi seçilir. Multidisipliner yaklaşımla, hastanın eşzamanlı tedavileri yürütülür. Kırık sonrası süreçte frajilite kırıkları, endokrinoloji, iç hastalıkları ve geriatri uzmanlarına yönlendirmelidir.^{2,9} Daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda, kırıktan sonra farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Kalça ve vertebra kırığı farmakolojik tedavi için endikasyondur ve gelecekteki kırık riskini azalttığı ile ilgili yaygın kanıt vardır.⁷ Daha önce tedavi uygulanmış olan hastalarda, mevcut tedaviyi hemen değiştirmeye ya da kesmeye gerek yoktur.^{3,8} Bu hastalar sekonder nedenler ve tedaviye uyum açısından değerlendirilmelidir.^{8,11} Tedaviyi yanlış alan ya da tedaviye uyumu bozuk olan hastalarda, ilaçlar seçilirken hasta özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır.¹²

12.7 Kırık İyileşmesine İlaçların Etkisi

İlaçların erken uygulanması kırık iyileşmesini etkilemez. Bir çalışmada, erken dönemde zoledronik asit uygulanmasının, plaseboya kıyasla kırık iyileşmesinde bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.¹³ Başka bir çalışmada, risedronat tedavisinin 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra başlanması durumlarında iyileşme gecikmesi açısından tedavi grupları arasında bir fark olmadığı bulunmuştur. Dolayısıyla, kırık sonrası 3 aylık dönemde her hasta için uygun zamanda farmakolojik tedaviye başlanabilir. Tedavi her hasta için kişiselleştirilmelidir.^{15,16} Her hastaya ve ilaç grubuna göre uygun aralıklarla takipler yapılır.⁹

12.8 Genel Öneriler

Hastanın komorbid hastalıklarının, ilaçlarının ve beslenme durumunun eşzamanlı yönetimi uygun yaklaşımdır.^{2,3,9}

12.8.1 Vitamin D ve Kalsiyum

Uygun olan her hastaya yeterli vitamin D ve kalsiyum desteği önerilmelidir.^{2,3,4}

Kırık sonrası hastalarda kalsiyum alımı yeterli olmalıdır. İdeal olarak, çoğunluğu gıda ile alınmalı ve destek ürünlerle tamamlanmalıdır.³ Postoperatif dönemde kalsiyum destek ürünleri, hasta opioid tedavisi almakta iken konstipasyonu en aza indirmek için geciktirilmelidir.¹ Vitamin D eksikliği kırık iyileşmesini geciktirebilir.

Vitamin D eksikliğinin düzeltilmesinin, kırık iyileşmesini uyarabildiği gösterilmiştir.¹⁰ D vitamini eksikliği olanlarda uygun replasman tedavisi yapılarak 25(OH) D düzeyi 20 ng/ml üzerine çıkarılmalıdır.⁷ D vitamini düzeyi normal olanlarda günlük 600-800 IU tüketim önerilmektedir.¹⁷

12.8.2 Teriparatid (PTH 1-34)

Uygun olan her hastada, anabolik bir ilaç olan teriparatid tedavide ilk seçeneklerdendir. Önerilen tedavi süresi 18 aydır.² Kırık sonrası teriparatid ile tedavi edilen hastalarda kısıtlı bilgi mevcuttur. Ancak, kırık sonrası teriparatid kullanımının iyileşme süresini kısalttığı gösterilmiştir.¹⁵

12.8.3 Rekombinan PTH (1-84)

Genel itibarıyla, kırık sonrası kullanımı ilgili veri yeterli değildir.⁹ Pelvis kırığı olan yaşlı kadınlarda kırık sonrası PTH kullanımının (PTH 1-84) iyileşmeyi kolaylaştırdığı, ağrıyı azalttığı ve fonksiyonları düzelttiği saptanmıştır.¹⁸

12.8.4 Zoledronik Asit, Alendronat, Risedronat, İbandronat, Raloksifen

Anabolik tedavilerden sonra etkin olan ilaçlardır. Önerilen kullanım süresinden sonra başka grup ilaçlarla tedaviye devam edilmesi düşünülmelidir.² Antiosteoporotik ilaçların erken uygulanmasıyla kırık iyileşmesi ile ilgili bir çalışmada, kırık sonrası 3 aylık dönemde zoledronik asit uygulanmasının yeni kırık oluşumunu ve mortaliteyi azalttığı, ancak kırık sonrası erken tedavinin, kırık iyileşmesinde plaseboya kıyasla bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.^{13-16,18}

12.8.4 Denosumab

Yeni nesil antiosteoporotik ilaçlardan biridir. Frajilite kırığı tedavisinde kullanımı uygundur. Ancak, kırık sonrası dönemde kullanımı ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.²

12.8.5 Protein Desteği

Kırık sonrası, hastalar protein desteğinden yarar görebilir. Kalça kırığı olan hastalar da 20 gram/gün protein desteğinin proksimal femur kemik kaybını azalttığı hastanede kalma süresini kısalttığı bulunmuştur.^{11,19}

12.9 Fiziksel Rehabilitasyon Programı

Mümkün olan her hasta için, kırık sonrası süreçte eşzamanlı olarak FTR uzmanı tarafından rehabilitasyon programı planlanmalı ve yönetilmelidir.² Kemiğin mekanik kuvvetlere uygun şekilde maruz kalması, kırığın biyolojik iyileşmesini sağlar. Bu

tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Ayrıca, rehabilitasyon programları ile kas gücünün artırılması; hem kişinin kendi kas koordinasyonu hem de çevresinin düzenlenerek düşmenin engellenmesi, yeni kırıkların oluşmasını engeller.^{2,3}

Frajilite Kırığı - TEMD Önerileri

- Kemik kırıkları ile ilk karşılaşan branş doktorları (ortopedist, beyin cerrahisi, FTR) frajilite kırığı tanımına uyan hastaları, endokrinoloji, iç hastalıkları, geriatri uzmanı ile konsülte etmelidir (Sınıf C).
- Frajilite kırığı olan hastaların tümü sekonder endokrin ve metabolik nedenler açısından değerlendirilmelidir (Sınıf B).
- Frajilite kırığına neden olan sekonder sebebe yönelik tedavi planlanır iken kemik spesifik tedavi de yapılmalıdır (Sınıf A).
- Frajilite kırığı olan hastanın yeterli kalsiyum ve vitamin D alımının (D vitamini eksikliği olanlarda 25(OH) D düzeyi 20 ng/ml üzerine çıkarılmalı, normal olanlarda günlük 800-1500 IU tüketim) (Sınıf A) yanısıra, yeterli protein tüketiminin, metabolik durumunun ve komorbid hastalıklarının multidisipliner yaklaşımla yönetimi yapılmalıdır (Sınıf B).
- Frajilite kırığı olup yüksek riskli ve bisfosfonat tedavisi başarısız olan hastaların tedavisinde teriparatid seçeneği aklı gelmelidir (Sınıf A).
- Aşağıdaki tüm ilaçların, frajilite kırığı sonrası anabolik tedavi kullanılamadığı durumlarda farmakolojik tedavide kullanımı önerilmelidir (Sınıf A): alendronat, risedronat, zoledronik asit, denosumab, ibandronat, raloksifen.
- Fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanının kırık sonrası rehabilitasyon tedavisi ve rehabilitasyon sonrası yönetimi önerilmelidir (Sınıf B).
- Frajilite kırığı sonrası, hastanelerde ortak klinik yollar oluşturularak multidisipliner yaklaşımla işbirliği yapılması önerilmelidir (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Osteoporosis: Assessing the risk of fragility fracture Short clinical guideline - CG146 Evidence and recommendations Nice Clinical Guideline August 2012.
2. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Practice 2010;16: Suppl 3:1-37.
3. Clinician's Guide To Prevention And Treatment Of Osteoporosis . National Osteoporosis Foundation 2014 Issue, Version 1.
4. Osteoporosis: Assessing the risk of fragility fracture Nice Clinical guideline Published: 8 August 2012. Osteoporosis: Clinical guideline for prevention and treatment Executive Summary Updated November 2014.
5. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA et al Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-521.

6. Abrahamsen B, Van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C (2009) Excess mortality following hip fracture: A systematic epidemiological review. *Osteoporos Int* 20(10):1633-1650.
7. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment/uptodate/sep.2019.
8. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) Underestimates Incident and Recurrent Fractures in Consecutive Patients With Fragility Fractures *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2400-2408.
9. Fragility fracture: Recent developments in risk assessment. Terry J. Aspray *Therapy Advances Musculoskel Disease* 2015; 7:17-25.
10. Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int.* 2011; 22:21-26.
11. Finkelstein JS, Rosen CJ, Mulder JE. Treatment of osteoporosis in men. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. son update jan 2020
12. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357:1799-1809.
13. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone.* 2014;64:288-297.
14. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25:404-414.
15. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93:1583-1587.
16. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128:801-809.
17. Melton III LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM and Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 214 (5): 1689-96.
18. Colón-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, et al; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int.* 2011;22:2329-2336.
19. Tkatch L, Rapin CH, Rizzoli R, et al. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:519-525.

13

Vitamin D Eksikliği

Tanım

Vitamin D, sekosteroid yapıda bir hormondur. Vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: >20 ng/ml durumunda kemik sağlığı için yeterli vitamin D düzeyi, 10-20 ng/ml vitamin D yetersizliği, <10 ng/ml vitamin D eksikliği kabul edilir.¹⁻⁵

13.1 Genel Bilgiler

Vitamin D içeren besin sayısının az olması nedeniyle, bu vitaminin az bir kısmı (%10-20) gıdalar ile alınır. Önemli bir kısmı (%80-90) UVB ışınları etkisiyle ciltte sentezlenir. Sentez için cilde direkt güneş ışını teması gereklidir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında gerçekleşir. Uygun ışın açısı saat 10.00-15.00 arasında olduğundan, D vitamini sentezi için bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (ciltte hafif pembelik) şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda, deride, oral alınan yaklaşık 20.000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi gerçekleşir (1,2). Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (~0.5 MED) durumu ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezi sağlar. Cilt rengi açık olan bir insanda minimal eritem dozuna 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir. Faktör düzeyi 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller.⁵⁻⁹

13.1.1 Vitamin D durumu

Vücudun D vitamini durumunu gösteren en iyi parametre serum 25(OH) vitamin D düzeyidir (1-5). 25(OH) vitaminin D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamakla birlikte, kılavuzların çoğu D vitamini'nin:

- 20 ng/ml'nin (50 nmol/L) üzerinde olmasını yeterli,
- 10 ile 20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik,
- 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altındaki düzeyi eksiklik olarak kabul etmektedir.¹⁻⁵

Serum 25(OH) D düzeyinin <10-12 ng/ml'nin altında olmasının artmış rikets/osteomalazi riski ile ilişkili olduğu bilinir.^{1-5,10,11} Serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünde de veriler güçlüdür.¹²⁻¹⁶ Buna rağmen, kemik sağlığı için optimal, en uygun 25(OH) vitamin D düzeyi konusunda hala görüş birliği yoktur. Amerika Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine, IOM) gibi bir çok kurum 25(OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunurken,^{3,4,17} Amerika Endokrin Derneği (Endocrine Society), Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Uluslar arası Osteoporoz Vakfı (International Osteoporosis Foundation) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25(OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunur.¹⁸⁻²¹ Mevcut kılavuzların çoğu 25(OH) D'nin 20-50 ng/ml arasındaki düzeyi kemik sağlığı için güvenli ve yeterli kabul eder.¹⁻⁵

Kemik dışı (pleiotropik) etkileri için de optimal serum 25(OH) D düzeyi belirlenmemiştir.^{4,5} Pleiotropik etkileri için 25(OH) D'nin 30-50 ng/ml düzeyinde olması önerilir.²²

Kemik sağlığı üzerine ve kemik dışı yararlı etkileri nedeniyle TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, **25(OH) D düzeyinin:**

- 20 ng/ml'nin üzerindeki (50 nmol/L) düzeyi kemik sağlığı için yeterli,
- 30-50 ng/ml (75-125 nmol/L) arasındaki düzeyi kemik dışı etkileri için yeterli,
- 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi vitamin D yetmezliği,
- <10 ng/ml (25 nmol/L) olmasını ise vitamin D eksikliği olarak kabul etmektedir.

25(OH) D düzeyi >100 ng/ml (>250 nmol/L) olan ve önemli miktarda kalsiyum tüketen kişilerde vitamin D toksisitesi riski artmıştır.⁵

25(OH) D düzeyi >150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir.⁵⁻⁹

13.2 Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Deride vitamin D sentezi kuzey enlemlerde ve yaşla birlikte azalmaktadır.^{5,23} Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

13.2.1 Vitamin D Eksikliği Sıklığı

Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir. Literatüre bakıldığında vitamin D durumu farklı ülkelerde, hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde farklıdır. Amerika ve Avrupa'da toplumda (huzur evinde değil) yaşayan

Tablo 1. Vitamin D eksikliği nedenleri**Yetersiz alım veya emilim**

- Besinlerle yetersiz alım
- Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...)
- Yağ malabsorbsiyonu
- Gastrektomi
- İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları....)
- Pankreas yetersizliği

Defektli 25-hidroksilasyon

- Kronik karaciğer hastalıkları (siroz..)

Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı

- Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital)
- Antifungal ilaçlar (ketokonazol)
- Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid)
- Anti-retroviral ilaçlar
- Glukokortikoidler

Vitamin D bağlayan protein kaybı

- Nefrotik sendrom

Defektli 1-alfa 25- hidroksilasyon

- Hipoparatiroidi
- Renal yetmezlik
- 1-alfa-hidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1)

Aktif vitamin D (kalsitriol)'ye hedef organ cevapsızlığı (vitamin D rezistansı)

- Hereditör vitamin D-bağımlı rikets (vitamin D-bağımlı rikets tip 2)

yaşlı erkek ve kadınların %40 ile %100'ünde vitamin D eksikliği olduğu bildirilmiştir.²⁴ Yapılan çalışmalarda, ülkemizde de vitamin D eksikliğinin yaygın olduğu görülmektedir.²⁵⁻²⁸

13.3 Klinik Bulgular

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyi bu hastalarda normaldir. 25 (OH) vitamin D düzeyi <20 ve 10 ng/ml'nin altında olan hastaların sırasıyla %40 ile %51'inde artmış serum PTH düzeyi rapor edilmiştir.²⁹ Bu hastalarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup, osteoporoz gelişir.³⁰⁻³² Ağır ve uzamış vitamin D eksikliğinde kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanı sıra osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilir.

13.4 Laboratuvar Değerlendirme

Vitamin D durumu, serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümü ile değerlendirilir. 25(OH) vitamin D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. 1,25-dihidroksi Vitamin D'nin yarı ömrü 4 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle, vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi vermemektedir. Bu nedenle vitamin D eksikliği tanısında kullanılması önerilmemektedir. Kronik böbrek yetmezliği, kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar, onkojenik osteomalazi, vitamin D dirençli raşitizm gibi durumlarda vitamin D eksikliğinin etyolojik tanısı yönünden ve granülomatöz hastalıklarda 1,25-dihidroksi vitamin D ölçümü yapılması önerilir. 25(OH) vitamin D ölçümü için en güvenilir olan ve önerilen yöntemler, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ((High Performance Liquid Chromatography, HPLC), sıvı kromatografi/kütle spektrometre (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) yöntemleridir.^{1,2,5,33-35}

25-hidroksi vitamin D ölçümünün sadece vitamin D eksikliği yönünden riskli gruplara yapılması önerilir. Tüm toplumun taranması önerilmemektedir. Tüm gebelerde de rutin ölçülmesi önerilmemektedir.^{5,6,18}

Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar:

- Yaşlılar
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Obezitesi olanlar
- Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı olanlar
- Güneşe maruziyeti yetersiz olanlar
- Osteoporozu olanlar
- Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu öyküsü olanlar
- Osteomalazisi olanlar
- Malabsorbsiyon sendromlu olgular
- Kronik böbrek yetmezliği olguları
- Kronik karaciğer hastaları
- Hiperparatiroidizmliler

25(OH) vitamin D düzeyi <20 ng/ml düzeyinde olanlarda serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH, kreatinin, transglutaminaz antikorlarının düzeyi (Çölyak hastalığı yönünden) ölçülmesi önerilir. 25(OH) D <10 ng/ml olması osteomalazi gelişimi yönünden risklidir. Vitamin D eksikliğinin tanısında ve tedavinin takibinde 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyinin ölçülmesi de önemlidir.

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, vitamin D durumunu değerlendirmek için serum 25(OH) D düzeyinin ölçülmesini önerir. Vitamin D eksikliği yaygın olmasına rağmen toplum taraması önerilmemektedir. 25(OH) vitamin D eksikliği yönünden yüksek riskli kişilerin değerlendirilmesi önerilir.

13.5 Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

TEMD tarafından vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları Tablo 2'de verilmiştir.^{7,17,36}

19-70 yaş arası IOM'nin kemikleri korumak için minimum günlük D vitamini (kolekalsiferol) önerisi 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU'dir.³⁷

Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği yönünden diğer riskli kişilerde daha yüksek günlük D vitamini dozu gerekebilir.^{38,39} Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde kırık riskini azaltmak için daha yüksek vitamin D dozları (800-1000 IU/gün) önerilir.^{21,40}

Tablo 2. Vitamin D eksikliğini önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları

Yaş grupları	Günlük önerilen vitamin D dozları			
	AI (uygun alım) IU (µg)	EAR (tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)	RDA (önerilen diyetle alım) IU (µg)	UL (tolerabl üst sınır) IU (µg)
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş		400 (10)	800 (20)	4000 (100)
Gebelik				
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Laktasyon*				
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)

*Anne gereksinimi: 4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise)

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı 600 IU, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 30 ng/ml düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir. 70 yaş üzerinde 800 IU/gün, 65 yaş ve üzeridekilerde düşmeleri önlemek için 800 IU/gün D vitamini gereklidir. Günlük ihtiyacın karşılanması gıda ve güneşe maruz kalmanın yanında D vitamin takviyesi gerektirmektedir. D vitamin eksikliği yönünden riskli kişilerde önerilen dozlarda takviye yapılmalıdır.

25(OH) vitamin D düzeyi >88 ng/ml çıktığında hiperkalsiüri gelişebilir. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU'dir.

Verilen her 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 0.7-1 ng/ml artırır.⁵

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidrok-silasyon gerektirmeyen kalsidiol (25 OH vitamin D), kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini (1,25 Oh vitamin D-kalsitriol) (0.25-0.50 mikrogr/gün) kullanılmalıdır. Kalsitriolün yarı ömrü 6 saat olup hiperkalsemi riski yüksektir. Serum kalsiyum düzeyi takip edilmelidir.

D vitamini ile birlikte yeterli kalsiyum alımı sağlanmalıdır (19-70 yaş: 1000 mg/gün, >70 yaş: 1200 mg/gün).³⁷

Tedavide hedef, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 20-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D₂ ve D₃ tipleri kullanılabilir ancak daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D₃ kullanımı tercih edilmelidir.⁴¹ D vitamini emilimi besinlerden etkilenmemektedir.

25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D₃ (kolekalsiferol) 50.000 IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilmeli ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 20 ng/ml ve üzerine çıkarılması hedeflenmelidir. 50.000 IU/hafta dozundan daha yüksek doz verilmemelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaşıttan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılmadığı durumlarda vitamin D tedavisine 50.000 IU/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir.^{5,42} Malabsorbsiyon sendromlu hastalarda 10.000 – 50.000 IU/gün gibi daha yüksek dozlar verilmelidir. Bu dozlara rağmen hala vitamin D eksikliği/yetersizliği devam ediyorsa daha iyi emilen hidroksile D vitamini formları verilmelidir.⁵

Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obez hastalarda yüklenme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yüklenme dozu: 6-8 hafta 100.000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün).

Kronik böbrek yetmezliğinde tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) <30 ml/dk olanlarda kalsitriol kullanılmalıdır. eGFR>30 ml/dk olanlarda vitamin D suplementasyonu normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir.⁵

13.5.1 Vitamin D Eksikliği Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Takibi

Vitamin D eksikliği nedeniyle tedavi başlanan hastalarda tedavinin başlangıcından 8 hafta sonra serum 25(OH) D düzeyi ölçülmelidir. Sonucuna göre tedavinin devamı veya idame dozuna geçilmesi yönünden karar verilmelidir. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yönünden, serum kalsiyum ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi takip edilmelidir.

D Vitamini Eksikliği Tanısı - TEMD Önerileri

- D vitamini eksikliği için toplum taraması önerilmemektedir. Yüksek riskli kişilerde 25(OH) D düzeyi ölçülmesi önerilir (Sınıf A).
- Tanı ve takipte 25(OH) D düzeyi ölçümleri kullanılmalıdır (Sınıf A).
- 25(OH) D düzeyi ölçümü için yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography, HPLC), sıvı kromatografi/kütle spektrometre (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) yöntemlerinin kullanılması güvenilirdir (Sınıf A).

D Vitamini Eksikliği Önlenme ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- D vitamini düzeyinin <20 ng/ml olması tedavi gerektirir.
- Yetişkinlerde günlük optimal D vitamini ihtiyacı 800-1500 IU/gün'dür (Sınıf A).
- Tedavide hedef, serum 25(OH)D vitamini düzeyini 20-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır.
- Kolekalsiferol (D3) kullanımı tercih edilmelidir (Sınıf A).
- Kronik karaciğer yetmezliğinde kalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol kullanılmalıdır (Sınıf A).
- 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme olarak 6-8 hafta boyunca haftada bir kez 50 000 IU vitamin D verildikten sonra, günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir (Sınıf A).
- 25(OH)D düzeyi 30 mg/ml olduğunda günde 800-1500 IU oral yol ile idame edilebilir.
- 25(OH)D düzeyi <30 - >20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur, idame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanmalıdır.
- Tedavi başladıktan 8 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef 25(OH) vitamin D düzeyine ulaşılammışsa ek doz verilebilir (Sınıf A).
- Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç (GK, antiepileptik ilaç) kullandırlarda, malabsorpsiyon sendromlarında doz 2-3 kat fazla olmalıdır (8 hafta 100000 IU/hafta, ardından 3000-6000 IU/gün idame) (Sınıf A).
- Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU/gün'dür (Sınıf A).
- Kronik granülom ile seyreden hastalıklarda (sarkoidoz, tüberküloz, kronik fungal infeksiyonlarda) ekstrarenal 1,25(OH)D yapımı olabileceğinden serum kalsiyum yakından takip edilmelidir (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, DeLuca HF, Jones G, Munns CF, Bilezikian JP, Giustina A, Binkley N. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(10):2194-2207.
2. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Marcocci C, Rizzoli R, Sempos CT, Bilezikian JP. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(2):234-240.
3. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch BR, Bianchi M, Stepan J, El-Hajj Fuleihan G, Bouillon R. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019 Feb 1. pii: EJE-18-0736.R1. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
4. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(5):669-684.
5. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2019>.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
7. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
8. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-755.
9. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. <http://www.uptodate.com/2019>.
10. Bouillon R. How much vitamin D is needed for healthy bones? *J Intern Med* 2017;282(5):461-464.
11. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40(4): 1109-1151.
12. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142-146.
13. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.
14. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
15. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-561.
16. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stäehelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367(1):40-49.
17. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-58.
18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930.
19. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):26-32.

20. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-1154.
21. American Geriatrics Society Work group on VitaminD Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitaminD for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152.
22. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Łukaszkiewicz J, Marciniowska-Suchowierska E, Łaszcz N, Abramowicz P, Bhattoa HP, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-135.
23. Drezner MK. Causes of vitamin D deficiency and resistance. <http://www.uptodate.com/2019>.
24. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:620-625.
25. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23(3):173-177.
26. Atli T, Gullu S, Uysal AR, Erdoğan G. The prevalence of Vitamin D deficiency and effects of ultraviolet light on vitamin D levels in elderly Turkish population. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;40, 53-60.
27. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güçlü F, Özmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
28. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr* 2013;16(7):1306-1313.
29. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(11):3989-3995.
30. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(1):41-46.
31. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, Hoffman AR, Shikany JM, Barrett-Connor E, Orwoll E; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2010;25(3):545-553.
32. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*. 1999;281(16):1505-1511.
33. Holmes EW, Garbincius J, McKenna KM. Analytical variability among methods for the measurement of 25-hydroxyvitamin D: still adding to the noise. *Am J Clin Pathol* 2013;140(4):550-560.
34. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM; Vitamin D Standardization Program (VDSP). Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012;243:32-40.
35. Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem massspectrometry. *Anal Chem* 2010;82(5):1942-1948.
36. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, Eds.;The National Academy of Sciences: Washington, DC, USA, 2011.
37. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
38. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in home bound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-1686.
39. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8(2):71-75.

40. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf> (Accessed on January 23, 2014).
41. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D₂ and vitamin D₃ supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-1364.
42. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713-716.

14 Osteomalazi

Tanım

Osteomalazi, erişkinde yeni oluşan osteoidin (kemiğin organik, protein matriksi) azalmış mineralizasyonu 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. Rikets ise büyüyen kemikte (epifiz plakları kapanmadan önce) ortaya çıkar ve defektli mineralizasyon hem kemiklerde hem de epifizyal büyüme plaklarının kırıkdağlarında oluşur.¹⁻⁶

14.1 Etiyoloji

Osteomalazi nedenleri, vitamin D metabolizmasının bozuklukları, fosfat eksikliği (hipofosfatemi) ve mineralizasyon bozukluklarından oluşur (Tablo 1).²

14.2 Tanı

Osteomalazi tanısı hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına dayanır. Bu nedenle ayrıntılı öykü ve dikkatli fizik muayene önemlidir.

14.3 Klinik Bulgular

Osteomalazi sinsi başlayıp, asemptomatik olabilir ve radyolojik olarak osteopeni ile ortaya çıkabilir.

- Altta yatan nedenden bağımsız olarak yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu gibi karakteristik semptomlara da neden olabilir.^{1,6}
- Kemik biyopsisi ile osteomalazi tanısı almış 17 hastada;
 - Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü (%94),
 - Kemik hassasiyeti (%88),
 - Kırık (%76),
 - Yürüme zorluğu ve ördekvari yürüyüş (%24),

- Kas spazmları, kramplar ve pozitif chvostek bulgusu (%12)
- Karıncalanma, uyuşma, hareket zorluğu (%6) gözlemlendiği bildirilmiştir.⁷

Kemik ağrısı künt ve sızlama şeklindedir. 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. Ördekvari yürüyüş, sandalyeden kalkmada veya merdiven çıkmada zorlanma görülebilir.

Tablo 1. Osteomalazi nedenleri

Vitamin D metabolizması bozuklukları (sekonder hiperparatiroidi ve hipofosfatemiyeye neden olan)	Mineralizasyon bozuklukları
<p>1. Yetersiz alım ve emilim</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Beslenmeyle ilgili ■ Güneş ışığına yetersiz maruziyet ■ Malabsorbsiyon ■ Gastrektomi veya gastrointestinal bypass ■ İnce barsak hastalığı ■ Pankreas yetmezliği <p>2. Defektli 25-hidroksilasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Biliyer siroz ■ Alkolik siroz ■ Antikonvülzanlar <p>3. Vitamin D bağlayıcı protein kaybı</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Nefrotik sendrom <p>4. Defektli 1 alfa hidroksilasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hipoparatiroidi ■ Böbrek yetmezliği ■ Vitamin D bağımlı rikets tip I <p>5. Kalsitriol'e bozuk hedef organ cevabı</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Vitamin D bağımlı rikets tip II (herediter vitamin D dirençli rikets, HVDRR) 	<p>1. Anormal matriks</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Kronik böbrek yetmezliği ■ Osteogenesis imperfekta ■ Fibrogenesis imperfekta ■ Aksiyel osteomalazi <p>2. Enzim eksikliği</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Hipofosfatazya <p>3. Mineralizasyon inhibitörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Fluorid ■ Alüminyum ■ Bisfosfonatlar <p>Fosfat eksikliği</p> <p>1. Azalmış alım</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Antiasitler <p>2. Bozulmuş renal geri emilim</p> <p>Primer defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ X-bağılı hipofosfatemik rikets (vitamin D dirençli rikets, VDRR) ■ Hiperkalsüriüli herediter hipofosfatemik rikets ■ Sporadik edinilmiş hipofosfatemik rikets ■ Fankoni sendromu-Wilson hastalığı, sistinozis, multipl miyelom <p>Sekonder defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Sekonder hiperparatiroidi (renal tubuler asidoz tip 1 ve vitamin D metabolizması bozuklukları) ■ Onkojenik osteomalazi

Parathormon düzeyinde artış, hipofosfatemi ve vitamin D düzeyinde azalma miyopati gelişimine katkıda bulunur. Benzer bulgular primer hiperparatiroidizmde de görülebilir. Kas güçsüzlüğünün 25 - hidroksi vitamin D3 [25(OH) vitamin D3] düzeyi <20 ng/ml altında geliştiği bildirilmiştir. Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü yürümeyi tamamen engelleyecek kadar ilerleyebilir. Erişkinde iskelet deformiteleri seyrektr. Ağır ve uzun süreli osteomalazide kifoz, skolyoz, bacaklarda eğilme ve asetabulum protrüzyonu gibi deformiteler görülebilir. Parestezi, tetani, konvülsyonlar ve mental bozukluklar gibi hipokalsemi bulguları nadiren görülür. ^{1,2,4}

14.4 Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları alta yatan nedene ve osteomalazinin derecesine göre değişebilir (Tablo 2). Osteomalazi şüphesi olan her hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirmesi serum kalsiyum (Ca^{+2}), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, Na^+ , K^+ ve 25(OH) vitamin D3 düzeyi ölçümü ile başlamalıdır.

Tablo 2. Osteomalazi nedenlerinin ve osteoporozun laboratuvar bulguları

Hastalık	Serum fosfat	Serum kalsiyum	Serum ALP	PTH	25OH Vit D	1,25(OH) ₂ Vit D
Vitamin D eksikliği	↓ veya N	↓ veya N	↑	↑	↓↓	N veya ↑ veya ↓
Üriner fosfat kaybı ile ilişkili durumlar	↓↓	N	N veya ↑	N	N	N
Proksimal renal tubuler asidoz	↓	N	N	N	N	N
Hipofosfatazya	N	N	↓	N	N	N
Osteogenezis imperfekta ve aksiyel osteomalazi	N	N	N veya ↑	N	N	N
Osteoporoz	N	N	Normal (kırık sonrası yüksek)	N	N veya ↓	N

Hipokalsemi, hipofosfatemi ve artmış ALP düzeyi osteomalazinin klasik triadıdır. ALP yüksekliği en erken ortaya çıkan ve en sık görülen laboratuvar bulgudur.¹ Düşük 25(OH) vitamin D3 düzeyi ve artmış paratiroid hormonu (PTH) varlığında, azalmış kalsiyum x fosfor (Ca^{+2} x P) oranı ve artmış ALP düzeyi yüksek bir olasılıkla osteomalaziyi destekler. En sık görülen osteomalazi nedeni olan vitamin D eksikliği durumunu doğrulamak açısından 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi ölçülmelidir.

Biyopsi ile kanıtlanmış nutrisyonel osteomalazili hastaların retrospektif derlemelelerinde aşağıdaki laboratuvar bulgular gözlenmiştir.^{7,8}

- ALP yüksekliği (%94-100),
- Düşük serum kalsiyum ve fosfor düzeyi (%27-38),
- İdrar kalsiyum düzeyinde azalma (%87),
- 25(OH) vitamin D düzeyi <15 ng/ml (%100),
- Artmış PTH düzeyi (%100).

Osteomalazi tanısı konduktan sonra altta yatan neden araştırılmalı (Tablo 1) ve etiyolojik tanı konulmalıdır.²

Osteomalazi indeksi

Osteomalazi tanısı için osteomalazi indeksi geliştirilmiştir.^{5,9,10} Osteomalazi indeksi:

- 1) Yaygın kemik ağrısı varlığı
- 2) Psödofraktür
- 3) Kas güçsüzlüğü
- 4) Düşük serum kalsiyum
- 5) Düşük serum fosfor
- 6) Artmış ALP düzeyinden oluşan klinik ve laboratuvar bulgularını içermektedir.

Bu indekse ek olarak düşük idrar kalsiyumu ve artmış serum PTH düzeyi (sekonder hiperparatiroidi) osteomalazi tanısını desteklemektedir.⁵

14.5 Etiyolojik Tanı

14.5.1 Vitamin D Metabolizması Bozuklukları

14.5.1.1 Vitamin D eksikliği

Güneş ışığına yetersiz maruziyet, 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 barsakta kalsiyumun ve daha az oranda fosfatın emilimini azaltır ve sekonder hiperparatiroidiye 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 hidrosilaz enzimini stimüle etmesine bağlı olarak 1,25(OH)₂ vitamin D₃ (kalsitriol) düzeyi normal veya yüksek olabilir.⁵

Vitamin D bağımlı rikets tip I de, 1-alfa hidroksilaz enzim defektine bağlı olarak düşük serum kalsitriol ve normal/artmış kalsidiol düzeyi görülür. Yine **vitamin D bağımlı rikets tip II** de (herediter vitamin D dirençli rikets, HVDRR) böbrekte vitamin D reseptörünün genetik defektine bağlı olarak kalsitriol ve kalsidiol düzeyi artmıştır.^{2,5}

Kronik böbrek hastalığında kemik, azalmış 1,25(OH)₂ vitamin D (kalsitriol) yapımı, metabolik asidoz ve alüminyum kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir.² Renal osteodistrofide, hiperfosfatemi 1-alfa hidroksilaz enzimini baskılar, kalsitriol düzeyi azalır ve sekonder hiperparatiroidi gelişir. Metabolik asidoz da kalsitriol yapımını azaltır.⁵

14.5.1.2 Fosfat eksikliğine bağlı gelişen osteomalazi (hipofosfatemik osteomalazi)

Fosfat eksikliğine bağlı gelişen osteomalazinin önemli nedenleri alım yetersizliği ve primer renal fosfat kaybıdır.^{2,5,11}

Primer renal fosfat kaybı, PTH yüksekliği yokluğunda artmış renal fosfat atılımı olarak tanımlanır. Kalıtsal veya kazanılmış, idiopatik veya mezenşimal tümörler ile ilişkili olabilir. 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-transportör ekspresyonunu azaltarak böbrekte fosfor geri emilimini engeller. Yine 1-alfa hidroksilaz enzim sentezini baskılayarak 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyini düşürür ve intestinal Ca ve P emilimi azalır. FGF23'ün fazla veya az üretimi D vitamini ve fosfat metabolizmasında bozukluklara neden olmaktadır.^{2,5,11,12}

X'e bağlı hipofosfatemik rikets – 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 riketse neden olur. Bu durumda FGF23 düzeyi yüksektir, fosfat ve 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi düşüktür.^{5,11}

Otozomal dominant hipofosfatemik rikets, FGF23 mutasyonuna bağlıdır. Mutant FGF23 proteolize dirençlidir. Bu durumda FGF23 düzeyi artmıştır. Fosfat ve 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi düşüktür.^{5,11}

Tümöre bağlı osteomalazi veya onkojenik hipofosfatemik osteomalazi veya onkojenik osteomalazi genellikle mezenşimal kökenli, küçük tümörlerden bir veya daha fazla fosfatın salgılanması sonucu gelişir. En fazla üretilen fosfatın FGF23 olduğu bildirilmektedir. Renal fosfat kaybı, hipofosfatemi, normal serum Ca ve 25(OH) vitamin D düzeyi ve düşük 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi görülür.^{5,11}

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 bileşeni olabilir. Bu durumda aminoasidüri, glukozüri, bikarbonatüri, hiperkalsiüri de görülebilir. Fankoni sendromunun en yaygın nedeni multipl myelomdur. Antiretroviral ilaçlar (tenofovir, adefovir), aminoglikozidler, sodyum valproat, fumarik asit esterleri gibi bazı ilaçlara ve kadmiyum gibi ağır metallerle maruz kalmaya bağlı olarak da Fankoni sendromu olguları bildirilmiştir.^{2,3}

Tip 2 (proksimal) renal tübüler asidoz da osteomalaziye neden olabilir. Bu durumda proksimal fosfat kaybı, metabolik asidoza bağlı artmış kalsiyum kaybı ve sekonder hiperparatiroidi kemik mineralizasyonu azalmasına katkıda bulunur.²

14.5.1.3 Mineralizasyon bozuklukları

Hipofosfatazya, doku non-spesifik alkalen fosfataz enzimini kodlayan gendeki fonksiyon kaybı mutasyonlarına bağlı gelişen, düşük serum ve doku (kemik, karaciğer ve böbrek) ALP düzeyi ile karakterize nadir, otozomal resesif ya da dominant şekilde aktarılan bir hastalıktır. Doku non-spesifik alkalen fosfataz enziminin azalmış aktivitesi hücre dışı inorganik pirofosfat, piridoksal 5'-fosfat ve fosfoetanolamin birikimine neden olur ve kemik mineralizasyonu bozulur. Serum kalsiyum, fosfor, PTH, kalsidiol ve kalsitriol düzeyleri normaldir. Kan ve idrar fosfoetanolamin ve pirofosfat düzeyi yüksektir ve tanısaldır.^{2,3}

Defektli kemik mineralizasyonu ile karakterize olan fibrojenesis imperfekta ve aksiyel osteomalazide ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldir.³

Alüminyum, yüksek dozda sodyum floridin, birinci jenerasyon bisfosfonat olan etidronat (>5-10 mg/kg/gün) gibi ilaçlar mineralizasyonu baskılayarak osteomalaziye neden olabilir.²

14.6 Radyolojik Bulgular

Kemik mineral yoğunluğunda azalma (jeneralize osteopeni veya osteoporoz), trabeküllerin kaybı ve kortekste incelleme en yaygın, fakat nonspesifik radyolojik bulgularlardır. Kemik mineral yoğunluğunun osteomalazi tanısında yeri olmamakla birlikte, tedaviye başlamadan önce ölçülmesi önerilir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü osteoporozu osteomalaziden ayıramamaktadır.

Çalışmalarda vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazi gelişen hastalarda omurga, kalça ve ön kol kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.^{7,8}

Çok sık olmamakla beraber sekonder hiperparatiroidinin radyolojik bulguları (falanxlarda 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 kırıkları 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.^{3,5,13}

14.7 Histolojik İnceleme

Osteomalazinin kesin tanısı kemik biyopsisi ile konur ve yalnızca karakteristik biyokimyasal ve radyolojik bulguları olmayan ve tedaviye cevap vermeyen atipik seyirli hastalarda yapılması önerilir.^{3,4,5} 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 1 g/gün iki bölünmüş dozda iki gün verilir. On ila 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. Örnekte 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.^{4,5}

Biyopsi bulgularına göre osteomalazi üç evreye ayrılır:⁵

1. Pre-osteomalazi – sekonder hiperparatiroidiye ait değişiklikler hakim
2. Hafif osteomalazi – parsiyel osteoid mineralizasyonu
3. İlerlemiş osteomalazi – osteoidin tamamı mineralize olmamıştır.

14.8 Tedavi

Osteomalazinin tedavisi altta yatan nedene (Tablo 1) yönelik olmalı ve imkanı varsa düzeltilmelidir.^{1,3} Tedavinin amacı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların iyileşmesini sağlamak olmalıdır. D vitamini eksikliği, hipofosfatemi ve hipokalsemi düzeltilmelidir.

Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi:

<10 ng/mL vitamin D eksikliği,

10-20 ng/mL vitamin D yetmezliği,

>20 ng/mL kemik sağlığı için yeterli vitamin D düzeyi olarak kabul edilir.^{14,15}

Sağlıklı kemik için 25 (OH) vitamin D düzeyi > 20 ng/ml olmalıdır. 25 (OH) vitamin D düzeyi <10 ng/mL düzeyine indiğinde kemik mineralizasyonu bozulur ve osteomalazi gelişir.¹⁴⁻¹⁷

D vitamini eksikliğinde 50 000 IU ergokalsiferol (D2 vitamini) veya kolekalsiferol (D3 vitamini) haftada bir kere, 1000 mg/gün kalsiyum ile birlikte 6 ile 8 hafta süre ile veya osteomalazi iyileşene kadar verilir. Daha sonra 1500-2000 IU/gün vitamin D dozu ile idame doza geçilir. Her 100 IU (2.5 mikrogram) verilen D vitamini, serum 25(OH) D vitamini düzeyini yaklaşık 1 ng/mL düzeyinde artırır. Ülkemizde mevcut olan D vitamini preparatları Tablo 3'te verilmiştir.

İntestinal malabsorbsiyonu olanlarda altta yatan hastalığın tedavisine ek olarak 1500 mg kalsiyum/gün ve 10 000 - 50 000 IU/gün vitamin D verilmelidir. Vitamin D dozu ve tedavinin süresi hastanın vitamin D emilim kapasitesine bağlıdır. İyileşme sağlandıktan sonra 3000-6000 IU/gün idame doz önerilir.

Tablo 3. 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 ampulü 1 µg - 2 µg	1-3 µg	2-5 gün
Alfakalsidiol	1α, 25(OH) ₂ D ₃	Alpha D ₃ kapsül 0.25 µg -1 µg One Alpha kapsül 0.25 µg - 1 µg		

Karaciğer hastalığı olanlarda tedavide 25 hidroksilasyon gerektirmeyen kalsidiol kullanılmalıdır. Bu durumda kalsidiol 50-200 mikrogram/gün veya kalsitriol 1 mikrogram/gün verilir.

Renal osteodistrofi ve hiperfosfatemili (>6mg/dl) hastalarda fosfat alımı <800 mg/gün olarak kısıtlanmalıdır. Kalsiyum karbonat gibi fosfat bağlayıcıları kullanılmalıdır – 4-6 g/gün ve kalsitriol 0.25-1.5 mikrogram/gün verilmelidir. Hiperkalsemi ve kalsiflaksi yönünden dikkat edilmelidir.

Renal tubuler asidoza bağlı osteomalazide başlangıçta 5 000-10 000 Ü/gün, iyileşme sağlandıktan sonra 400-800 IU/gün vitamin D verilmelidir. Asidozu düzeltmek için sodyum ve /veya potasyum sitrat kullanılır.

Vitamin D dirençli hipofosfatemik riktetse bağlı osteomalazide – 1-4 g/gün fosfat iki bölünmüş doza ve tolere edilebilen dozlarda kalsitriol 1-3 mikrogram/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.

Hipofosfatazy da yerleşmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Perinatal, infantil ve juvenil hipofosfatazy için enzim replasman tedavisi (asfotaz alfa) gündeme getirilmiştir.^{18,19} Küçük bir randomize çalışmada pediatrik başlangıçlı hipofosfatazy tanısı olan ergenlerde ve yetişkinlerde asfotaz alfa'nın etkinliği değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.²⁰ Aksiyel osteomalazi ve fibrogenesis imperfakta gibi nadir görülen kemik hastalıkları için yerleşmiş bir tedavi bulunmamaktadır.

14.9 Tedavi Takibi

Osteomalazi tedavisi, hiperkalsemi, hiperfosfatemisi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis, ektopik kalsifikasyonlara ve nefrokalsinoza neden olmamalıdır. Bu nedenle tedavi sırasında yakın klinik ve laboratuvar takip gereklidir. Başlangıçta tedavinin 1. ve 3. ayında, sonra 3-6 ayda bir serum kalsiyum, fosfor ve idrar kalsiyum düzeyi izlenmelidir. ALP ve PTH düzeyi 3-6 ayda bir takip edilmelidir.

Kemik mineral yoğunluğu, tedavi ile osteoidin mineralizasyonu sonucu değiştiği için tedavinin 3. ila 6. ayında ölçülebilir. Serum kalsiyumunun monitorize edilmesi erken hiperkalseminin saptanması için önemlidir. Yine D vitamini dozunun ayarlanması için 3 ila 6 ayda bir 25(OH) vitamin D düzeyi kontrol edilmelidir. Tedavi alırken idrar Ca düzeyi 100-250 mg/gün tutulmalıdır. İdrar Ca >250 mg/gün üzerine çıkarsa

D vitamini ve kalsiyum dozu düşürülmelidir. İdrar Ca düzeyinde ve KMY'da artış osteomalazinin iyileştiğini gösterir.

Tedavi ile kas güçsüzlüğü ve kemik ağrıları, kemik kitlesinden ve kemik gücünden daha önce düzelir. Osteomalazi iyileştikten sonra osteoporoz yönünden gerekirse antirezorbtif veya anabolik tedavi verilmelidir.

Vitamin D toksisitesi (kalsidiol düzeyi >80-100 ng/mL) hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis ve nefrokalsinoza bağlı böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. Klinik olarak susuzluk hissi, poliüri, başağrısı gibi hiperkalsemi belirtileri gelişir. Genelde D vitamini dozu 10 000 IU/gün altında görülmemektedir. Laboratuar olarak serum kalsiyumunda artış olur, serum fosfor düzeyi normal veya artmış olabilir, kreatinin ve BUN düzeyinde artışın yanı sıra 25(OH) vitamin D düzeyinde aşırı yükselme, PTH' da azalma ve normal 1,25(OH) vitamin D düzeyi görülür.

Osteomalazi Tanısı - TEMD Önerileri

- Dikkatli anamnez ve fiziki muayene sonrası osteomalazi şüphesi olan her hastanın başlangıç laboratuar değerlendirilmesi serum Ca^{+2} , P, ALP, kreatinin, Na^+ , K^+ ve 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümü ile başlamalıdır (Sınıf D)
- Nutrisyonel osteomalazinin laboratuar bulguları artmış ALP ve PTH düzeyi, azalmış Ca^{+2} , P ve 25(OH) vitamin D <10 ng/dl düzeyini içerir (Sınıf C).
- D vitamini eksikliği nedenine yönelik olarak gerekli tetkikler yapılmalıdır.
- Hipofosfatemik osteomalazi düşünülen hastalarda idrar fosfat düzeyinin değerlendirilmesi önerilir (Sınıf B).
- Kırık düşündürecek semptomların varlığında radyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Osteomalazinin radyolojik bulgularını değerlendirmek için uzun kemiklerin, pelvis, klavikula, skapula, dorsal ve lomber vertebraların grafileri istenmelidir (Sınıf D).
- Osteomalazi tanısında KMY'nun yeri olmamakla beraber, tedaviye başlamadan önce ölçülmesi önerilir (Sınıf C). Vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazide jeneralize osteopeni veya osteoporoz sık görülür.
- Kemik sintigrafisi fraktür ve psödofraktürlerin saptanması için yardımcı olabilir.
- Osteomalazinin kesin tanısı kemik biyopsisi ile konur, ancak rutin yapılması önerilmemektedir. Biyopsi karakteristik biyokimyasal ve radyolojik bulguları olmayan ve tedaviye cevap vermeyen atipik seyirli hastalarda yapılması önerilir (Sınıf C).

Osteomalazi Tedavisi - TEMD Önerileri

- Osteomalazinin tedavisi altta yatan nedene bağlı olarak değişir.
- Vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazinin tedavisinde D vitamini suplementasyonu önerilir. Standart tedavi rejimi bulunmamakla birlikte, 6-8 hafta süre ile oral 50 000 Ü vitamin D2 veya D3/haftada bir olmak üzere en yaygın tedavi yaklaşımıdır. Hasta 1000 -1200 mg/gün kalsiyum (besinlerle veya ilaç olarak) da almalıdır (Sınıf A).
- Malabsorbsiyonu olan hastalarda altta yatan hastalığın tedavisine ek olarak 1500 mg kalsiyum/gün ve 10 000 - 50 000 IU/gün vitamin D verilmelidir. Bu hastalarda 3000-6000 IU/gün vitamin D idame doz önerilir (Sınıf A).
- Karaciğer hastalığı olanlarda tedavide 25 hidroksilasyon gerektirmeyen kalsidiol kullanılmalıdır (Sınıf A).
- Kronik böbrek yetmezliğinde aktif D vitamini (kalsitriol) verilmelidir.
- Tedavinin 1. ve 3. ayında, sonra 3-6 ayda bir serum kalsiyum, fosfor ve idrar kalsiyum düzeyi izlenmelidir. ALP, 25 OH vitamin ve PTH düzeyi 3-6 ayda bir takip edilmelidir (Sınıf D).
- Osteoporozu olan hastalarda osteoporoz tedavisi osteomalazi tedavi edildikten sonra verilmelidir (Sınıf B).

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. Cohen A, Drake MT. Epidemiology and etiology of osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2019>
3. Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2019>
4. Liberman UA. Disorders in vitamin D action. *Endotext.org*
5. Reginato AJ, Coquia JA. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(6):1063-1080.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med* 1993;95(5):519-523.
10. 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.
11. Scheinman SJ, Carpenter T, Drezner MK. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2019>
12. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 13th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. p.1254-1322.

13. Kim S, Park CH, Chung YS. Hypophosphatemic osteomalacia demonstrated by Tc-99m MDP bone scan: a case report. *Clin Nucl Med* 2000;25(5):337-340.
14. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, DeLuca HF, Jones G, Munns CF, Bilezikian JP, Giustina A, Binkley N. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(10):2194-2207.
15. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2019>.
16. 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.
17. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(6):375-384.
18. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, Van Sickle BJ, Simmons JH, Edgar TS, Bauer ML, Hamdan MA, Bishop N, Lutz RE, McGinn M, Craig S, Moore JN, Taylor JW, Cleveland RH, Cranley WR, Lim R, Thacher TD, Mayhew JE, Downs M, Millán JL, Skrinar AM, Crine P, Landy H. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366(10):904-913.
19. Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2019;11:1-8.
20. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, Watsky E, Whyte MP. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone* 2019;121:149-162.

Tanım

Onkojenik osteomalazi veya tümörün indüklediği osteomalazi, persistan hipofosfatemi ile karakterize nadir görülen bir paraneoplastik sendromdur.¹

15.1 Genel Bilgiler

Onkojenik osteomalazi ile ilişkili tümörler ektopik olarak fosfatürik proteinleri eksprese eder ve salgılar. Bu fosfatoninler inorganik fosforun renal klirensini arttırarak hastada hipofosfatemiye neden olur. Hipofosfatemi, kemik organik matriksinde mineralizasyon defekti oluşturarak erişkinlerde osteomalazi, çocuklarda raşitizm kliniği oluşturur. Onkojenik osteomalaziye yol açan fosfatoninlerden en önemlisi fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23)'tür. Diğer fosfatürik proteinler MEPE (matriks hücre dışı fosfoglikoprotein), FGF7 ve sFRP4'tür; ancak bu yeni fosfatoninlerin hastalık sürecindeki rolü henüz belirsizliğini korumaktadır.²

Onkojenik osteomalaziye neden olan tümörler tipik olarak iyi huylu, küçük, yavaş büyüyen polimorf neoplazmlardır. Hemanjioperisitom, osteosarkom, dev hücreli tümör gibi pekçok mezenkimal kaynaklı tümör etken olabilir. Onkojenik osteomalazi ilişkili mezenkimal tümörler fosfatürik mezenkimal tümör mikst konnektif doku varyantları olarak adlandırılır. Onkojenik osteomalaziye neden olabilen diğer tümörler meme CA, prostat CA, küçük hücreli kanserler, multipl miyelom, kronik lenfositik lösemi, sklerozan anjiyoma, selim anjiyofibroma, kondroma benzeri tümör, dev hücreli kemik tümörü, kemiğin fibröz displazisi, nörofibromatozis ve epidermal nevüslerdir.²⁻⁵

15.2 Klinik Değerlendirme

Onkojenik osteomalazinin gizli doğası tanınmasını geciktirmektedir. Bu yüzden semptomların başlangıcından doğru tanı konmasına kadar geçen süre genellikle 2,5 yılı aşmaktadır. Çoğunlukla erişkinlerde nadiren çocuklar ve ergenlerde de görülebilir. Erişkinlerde uzun zamandır devam eden kemik ve kas ağrıları, kas

güçsüzlüğü, yürüme bozukluğu ve fragilite fraktürlerine neden olabilir. Daha genç hastalarda halsizlik, yürüyüş bozuklukları, büyüme- gelişme geriliği, iskelet anomalileri ve alt ekstremitelerde eğrilme gibi raşitizm kliniği görülür. Sendroma neden olan mezenkimal tümörlerin bulunması zordur; bunun sebebi küçük olmaları, yavaş büyümeleri ve sıklıkla uzun kemikler, distal ekstremiteler, nazofarinks, sinüsler ve kasık gibi çeşitli gizli anatomik bölgelerde bulunmalarıdır.⁴

Onkojenik osteomalazi klinik ve biyokimyasal olarak herediter hipofosfatemik rikets ile çok benzerdir. Bu yüzden herediter hipofosfatemik rikets ile ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Hastanın daha önceden normal bir fosfor değerinin olması onkojenik osteomalaziyi destekler. Ancak herediter hipofosfatemik riketsin geç başlangıçlı formları da göz önünde bulundurulmalı ayırıcı tanı için gerekirse genetik analizler yapılmalıdır.

15.3 Laboratuvar Değerlendirme

Tipik biyokimyasal bulguları hipofosfatemi, hiperfosfatüri, hipo veya normokalsemi, normal paratiroid hormon düzeyi, FGF-23 artışı, alkalemi, tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TRP) ve tübüler maksimal fosfat reabsorpsiyonu (TmP)/GFR azalmasıdır. Hastaların 25-hidroksivitamin D düzeyleri normal olmakla beraber, 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri ya düşüktür; ya da hipofosfateminin derecesine göre daha yüksek olması beklenirken, uygunsuz şekilde normaldir.³

Tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TRP) = $1 - (\text{serum kreatinin idrar kreatinin/idrar kreatinin}) \times (\text{idrar fosfor/serum fosforu})$

$TmP/GFR = TRP \times \text{serum fosfat}$ (eğer TRP < 0.86 ise)

$TmP/GFR = TRP \times a$ (eğer TRP > 0.86 ise)

Formüldeki a = $(0.3 \times TRP) / (1 - 0.8 \times TRP)$

TmP/GFR normal aralığı 2.6 - 4.4 mg/dL (0.80-1.35 mmol/L)'dir.

15.4 Radyolojik Değerlendirme

Erişkinlerde ve çocuklarda kemik grafilerinde diffüz osteopeni, psödofraktürler, trabeküllerde kabalaşma, pelvis deformiteleri ayrıca çocuklarda epifiz plaklarının genişlemesi görülebilir. DEXA'da azalmış kemik mineral yoğunluğu görülebilir.

Onkojenik osteomalazide sorumlu tümörün tespiti ve lokalizasyonu çok önemlidir. Çünkü cerrahi rezeksiyon küratiftir. Ancak tümörlerin küçük boyutlu olmaları ve belirsiz konumları geleneksel görüntüleme teknikleriyle lokalizasyonunu zorlaştırır. Bu yüzden konvansiyonel BT veya MR görüntüleme ile tümörü lokalize edebilmek çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Mezenkimal tümörler sıklıkla somatostatin reseptörleri eksprese ettiğinden 111-İn pentetreotid veya oktetreotid sintigrafisi bazı

hastalarda tümörü lokalize etmeyi başarmıştır. SPECT/CT, tüm vücut Tc-99m sestamibi sintigrafisi, 18-FDG PET-BT, ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/BT ve 3 Tesla MRI tanı için kullanılabilir diğer görüntüleme yöntemleridir. Tümör lokalizasyonunda selektif venöz kateterizasyon (FGF-23) da yararlı olabilir. Ancak bu teknik, tanımlanmış bir kitlenin FGF-23 üretip üretmediğini belirlemek için daha uygundur. Görüntüleme yöntemleri ile tümör tespit edilemezse 1-2 yılda bir tetkiklerin tekrarlanması önerilmektedir.⁴ Bu farklı yaklaşımlara rağmen, çalışmalar hastaların ancak %65-80'inde tümör lokalize edilebildiğini göstermektedir.

15.5 Tedavi

Onkojenik osteomalazinin asıl tedavisi, tümörün rezeksiyonudur. Başarılı cerrahi sonucunda hastalık günler veya haftalar içinde düzelir. Tam bir tümör rezeksiyonunun en önemli belirtisi, serum FGF-23'ün normale dönmesidir. FGF-23 düzeyine bakılmasının mümkün olmadığı durumlarda hipofosfateminin düzelmesi de kitlenin rezeke edildiğini düşündürür.¹⁻⁴

Tümörün her zaman bulunması veya tam rezeksiyonu mümkün olamamaktadır. Bu gibi durumlarda veya cerrahiye kadar geçen sürede medikal tedavi yapılabilir. Medikal tedavide temel olarak fosfat ve aktif D vitamini kullanılır. Genelde 0.5-3 µ/gün kalsitriol (2-3 keredede) ve 1-4 g/gün elemental fosfor (diyare yapmaması için 4-5 keredede verilir) yeterlidir. Eğer tedavi süresi uzayacaksa 3 ayda bir renal ultrasonografik görüntüleme, PTH, kalsiyum ve fosfor ölçümleri ile yıllık kemik mineral dansitometresi ölçümü yapılır. Bu tedavilerin uygulandığı hastalarda idrarda kalsiyum / kreatinin oranı > 0.2 ise, 24 saatlik idrarda kalsiyum bakılır, eğer yüksekse kalsitriol dozu azaltılır.^{3,4}

Cerrahi ile tedavi edilemeyen hastalarda bir diğer medikal tedavi seçeneği anti-FGF23 monoklonal antikorudur burosumabdır. Açık etiketli bir çalışmada onkojenik osteomalazili 14 yetişkinin 1 yıl burosumab ile tedavisi sonrası hem kemik biyopsilerinde hem de kemik döngüsü biyobelirteçlerinde ve osteomalazi parametrelerinde iyileşme görülmüştür. Burosumab fosfat ve kalsitriol tedavisinin yan etkileri olmaksızın hipofosfateminin düzeltilmesini sağlar, genelde hastalar tarafından iyi tolere edilir. Haziran 2020 itibarıyla, burosumab, küratif olarak rezeke edilemeyen tümörler nedeniyle onkojenik osteomalazisi olan hastalarda kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır.^{6,7}

Onkojenik Osteomalazi Tanı ve Tedavi - TEMD Önerileri

- Hipofosfatemi, hiperfosfatüri, FGF-23 artışı, alkalemi, fosfataz artışı, 1,25 dihidroksi vitamin D düşüklüğü, tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TRP) ve tübüler maksimal fosfat reabsorpsiyonu (TmP)/GFR azalması laboratuvar tanısının temelini oluşturur (Sınıf D).
- Osteomalazi bulguları olan hastada lezyonun yerinin saptanmasında konvansiyonel BT, MR, octreotid sintigrafisi ve PET/BT, bunlarla tanı konamazsa FGF-23 için selektif örnekleme yapılabilir (Sınıf D).
- Tedavide mümkünse tümörün tam rezeksiyonu, eğer mümkün değil ya da tümörün yeri tespit edilememişse fosfat ve kalsitriol tedavisi ya da burosunab ile tedavi önerilir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Mumford E, Marks J, Wagner T, et al. Oncogenic osteomalacia: diagnosis, localisation, and cure. *Lancet Oncol* 2018;
2. Nanes MS. Phosphate wasting and fibroblast growth factor 23. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 523-31.
3. Chiam P, Tan HC, Bee YM, Chandran M. Oncogenic osteomalacia. Hypophosphatemic spectrum from benignancy to malignancy. *Bone* 2013; 53: 182-7
4. Yin Z, Du J, Yu F, Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2018;4: 119-127
5. Jiang Y, Xia W, Xing X, et al. Tumor -induced osteomalacia : an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1967-1975.
6. Manufacturer's prescribing information for CRYSVITA (June 2020). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761068s005lbl.pdf (Accessed on June 29, 2020).
7. Jan de Beur SM, Miller PD, Weber TJ, et al. Burosumab for the Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2021; 36:627.

Tanım

Primer hiperparatiroidizm: Yüksek PTH ve hiperkalsemiye özgü klinik semptom ve bulgular ile karakterize klinik tablodur.

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 ile karakterizedir. Sekonder hiperparatiroidi ekarte edilmelidir. Değerlendirilebiliyorsa, iyonize kalsiyum düzeyi de normal olmalıdır.

16.1 Klinik Değerlendirme

Hiperkalseminin en sık nedenlerinden birisidir. Kan kalsiyum ölçümlerinin rutin tarama testleri içinde değerlendirilmesinden sonra sıklığı artmıştır. Bir veya birden daha fazla sayıda adenom, hiperplazi ve çok nadir olarak karsinom olarak saptanmaktadır. Çoğunlukla sporadiktir.^{1,2}

Ailesel vakalar, multipl endokrin neoplazi (MEN 1 (%2-4), MEN 2A (daha nadir) ve hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu içinde tanımlanmaktadır. Hastaların çoğu asemptomatiktir.

Hastalığın erken evrelerinde kemik tutulumları hafif olabilir veya kemik hastalığına ait bulgu saptanmayabilir. Kemik yoğunluğu ölçümlerinde 1/3 distal radius değerlerindeki düşüklük dikkat çekicidir. Erken dönemde kalça ve vertebra kemik mineral yoğunluklarında belirgin düşmeler gözlenmez, ileri evre olgularda çok sayıda kemik kistleri olabilir ve kahverengi seröz veya mukoid sıvı içerebilir. Bu kistler metakarpaların, kostaların ve pelvisin aksiyel medüller bölgelerinde oluşmaya eğilimlidir ve kortekse ilerleyip kemik korteks bütünlüğünü bozabilir. Osteoklastom (Brown tümörü), stromal hücreler ve matrikste çok nukleuslu osteoklastların (dev osteoklastlar) oluşturduğu görünümüdür. Çenenin trabeküler parçasında, uzun kemiklerde ve kostalarda görülür. Patojik kırıklar, kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü, subperiostal rezorpsiyon radyolojik olarak görüntülenebilir.

Böbrekte, nefrolitiazis ve nefrokalsinozis 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 bulguları, jeneralize hiperrefleksi, dil fasikülasyonları gözlenebilir.

Kardiyovasküler bulgular; hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmilerdir. Asemptomatik PHPT'de endotelial fonksiyon değişiklikleri, intravasküler gerginlikte artma, diyastolik disfonksiyon ile kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir.

Diğer komplikasyonlar; konjunktival kalsifikasyonlar, band keratopati, peptik ülser, akut veya kronik pankreatittir.¹⁻³

16.2 Laboratuvar Değerlendirme

Primer hiperparatiroidizmde laboratuvar bulguları:²⁻⁷

- Hiperkalsemi

Total serum kalsiyum konsantrasyonu kullanıldığında, başlıca taşıyıcı albümin olduğundan kalsiyumun düzeltilmesi gerekmektedir.

Düzeltilmiş kalsiyum = Ölçülen kalsiyum mg/dl + 0.8 x (4- hastanın albümin değeri g/dl)

- iPTH yüksek, veya normalin üst sınırında

İmmünoradyometrik 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]). PTH'nın optimum değerlendirilebilmesi için renal fonksiyonlar kadar, 25(OH)D düzeyi de bilinmelidir. PHPT'de D vitamini yetersizliği sıktır. Bu nedenle 25(OH)D düzey ölçümünün rutin olarak istenmesi önerilir. Özellikle normokalsemik hiperparatiroidizmde 25(OH)D düzeyleri bilinmelidir. Değerlendirmenin optimum olabilmesi için vit D düzeyleri 30 ng/ml'nin üzerinde bulunmalıdır. Aksi halde sekonder PTH yüksekliği karıştırıcı faktör olarak sorun yaratabilir.

- Fosfor düşük veya normal alt sınırında
- Hafif hiperkloremik asidoz
- Yüksek, kemik alkalen fosfataz düzeyi

- Üriner kalsiyum atılımı tanı kriterleri arasında gerekli olmamakla birlikte atılımının bilinmesi önemlidir. İki yerde özellikle değerlidir:
 - 1) Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı için
 - 2) Asemptomatik vakaların cerrahi tedavilerinin kararında.

Böbrek taşının olmadığı durumlarda, asemptomatik hastalarda hiperkalsiüri (>400 mg/gün) cerrahi endikasyonlar içinde sayılmaktadır. 2013 yılı 4. Uluslararası Uygulamalı Çalışması'nda asemptomatik vakalarda cerrahi endikasyon kriterleri yeniden değiştirilmiştir.⁸

Glomerül filtrasyon hızı, renal osteodistrofi ayırıcı tanısında ve tedavi kararlarında önemlidir.

GFR 60 ml/dk altı, kronik böbrek hastalığı sınırındır. 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.

Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi (familyal benign hiperkalsemi), kalsiyuma duyarlı gen mutasyonu nedeniyle, hem böbrekte hem de paratiroid bezde kalsiyum reseptör algılamasının bozulduğu herediter bir hastalıktır. Serum kalsiyumu hafif yüksek, hipofosfatemi, hipermağnezemi, normal veya hafif yüksek PTH ve hipokalsiüri (atılım 50 mg/gün'den az) görülür. Ca/Creat-Klirensi 0,01'den düşüktür.

Kalsiyum/kreatinin klirens oranı: [üriner kalsiyum x serum kreatinin]/[serum kalsiyumu x üriner kreatinin]

Lityum tedavisi de edinsel bir kalsiyum reseptör duyarsızlığına yol açar. Ayırıcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

16.3 Radyolojik Değerlendirme

Biyokimyasal tanıdan emin olunduktan sonra, lokalizasyon yapılmalıdır. Ultrasonografi, boyundaki paratiroid patolojisini saptamada oldukça etkili, ama mediasiten için yetersizdir. Lokalizasyon için mediasten düşünülüyorsa, manyetik rezonans görüntüleme veya tercihan 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi kullanılmalıdır. Tc99M -sestamibi görüntüleme, minimal invaziv paratiroidektomi öncesinde sestamibi ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile preoperatif lokalizasyon ve intraoperatif PTH ölçümü, değerli lokalizasyon yöntemleridir.^{2,3}

Primer Hiperparatiroidizm Tanısı - TEMD Önerileri

- Primer hiperparatiroidizm tanısı için aşağıdaki iki parametrenin varlığı gereklidir. Serum kalsiyum normal değerinin 0,1 mg/dl üzerinde olması, serum iPTH düzeyinin laboratuvar normalinden yüksek, yüksek-normal veya hiperkalsemi ile uygun olmayacak düzeyde normal olması (Sınıf A).
- Kan kalsiyumu, sabah aç karnına (gece 8 saatlik açlığı takiben) alınan kan örneklerinde çalışılmalıdır. Turnike uygulanmadan (staz olmadığından emin olunarak) kan alınması önerilir. Yüksek değer tekrar ölçülerek teyit edilmelidir (Sınıf C).
- PHPT'de D vitamini yetersizliği sıktır. Bu nedenle 25(OH)D düzey ölçümü yapılmalıdır (Sınıf A). Sekonder hiperparatiroidiyi ekarte etmek için tercihan vitamin D düzeyi 30 ng/ml'nin üzerine çıkarılmalıdır.
- Böbreğin kalsiyum yükünü belirlemek ve familyal hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı için 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi ölçülmelidir (Sınıf A).
- Tanı sırasında antero-posterior lomber, femur, önkol kemik mineral yoğunluk ölçümleri (DXA) yapılmalıdır (Sınıf A).
- Hiperparatiroidi tanısı laboratuvar olarak konduktan sonra lokalizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Lokalizasyon için ultrasonografi ve Tc99M sestamibi yöntemi kullanılmalıdır.
- Genetik inceleme rutin olarak değil, genetik sendromlar düşünüldüğünde istenmelidir.

16.4 Tedavi

16.4.1 Cerrahi

Laboratuvar olarak hiperparatiroidizmi gösterilmiş ve hastalığa ait spesifik semptom ve bulgular taşıyan tüm hastalara cerrahi tedavi önerilir. Asemptomatik hastalar ise cerrahi tedavi indikasyonlar varlığında değerlendirilir. Paratiroidektomiyle biyokimyasal bulgular ve KMY'de düşüş düzelmekle birlikte, PHPT'li her hastaya cerrahi tedavi uygulanmamaktadır. Asemptomatik vakalarda cerrahi tedavi endikasyonları aranmalıdır.⁸ Medikal takibe alınan hastaların belli periyotlarda gözlenmeleri gerekmektedir. Cerrahi uygulanmayan vakaların üçte birinde PHPT 15 yıl içinde ilerlemektedir.

Primer hiperparatiroidizmin belirgin bulguları olan hastalarda (aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığında) operasyon düşünülmelidir:

- Nefrolitiazis,
- Başka nedenlerle açıklanamayan kreatinin klirensi (GFR) düşüklüğü,
- Hiperparatiroidik kemik hastalığının radyolojik bulguları varlığı,

- Hiperparatiroid nöromusküler hastalık bulguları,
- Hiperkalsemiye bağlanan semptomlar,
- Hayatı tehdit eden hiperkalsemi atakları.

Asemptomatik primer hiperparatiroidizimli hastalarda (aşağıdaki kriterlerin en az birinin varlığında operasyon düşünülmelidir):⁸

- Serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması,
- Hesaplanan kreatinin klirensinin 60 ml/dk altında olması,
- Kemik mineral yoğunluğunun lomber vertebra, total kalça, femoral boyun ve 1/3 distal radius alanında T skorunun -2,5 SD daha düşük olması.
- X-ray, BT, MR veya vebral fraktür değerlendirmesinde vertebral kırık varlığı
- 24 saat idrar kalsiyum atılımının >400 mg/gün ve biyokimyasal taş risk analiz ile artmış taş riski
- X-ray, BT veya ultrasonografiyle tespit edilmiş nefrolitiazis ve nefrokalsinozis varlığı
- 50 yaş altı hasta.

16.4.2 Operasyon Kararı ve Postoperatif Takip

Hastanın deneyimli endokrin cerrahı tarafından değerlendirilmesi, operasyon ve sonrasındaki komplikasyonların kontrolü açısından önemlidir. Operasyon öncesi semptomatik veya asemptomatik hastalarda cerrahi kriterler, tümörün lokalizasyonu, herediter form PHP varlığı değerlendirmeye alınmalıdır.⁹

Operasyondan sonra serum kalsiyum düzeyi 24-36 saatlerde en düşük düzeye iner. Bu nedenle kalsiyum yönünden monitorizasyon yapılmalıdır. Postoperatif dönemde izlenebilecek akut tablo, aç kemik sendromudur.

16.4.3 Aç Kemik Sendromu

Artmış osteoklastik ve osteoblastik aktivite nedeni ile gelişen hipokalsemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi ile karakterize klinik bir tablodur; genellikle birkaç haftada düzeler. Hipokalsemi genellikle geçicidir. Preoperatif vitamin D replasmanı yapılması, aç kemik sendromunun şiddetinin azaltılmasında çok önemlidir ve ihmal edilmemelidir.

16.4.4 Medikal Tedavi

Hiperkalsemik bir hastada genel önlemler olan yeterli hidrasyon (izotonik sodyum klorür ile), diüretik kullanımı ve immobilizasyondan kaçınma, gıda ile alınan kalsiyumun 800 mg/günü geçmemesi uygulaması başlatılır. Bisfosfonatlar, kemik mineral yoğunluğu osteoporoz sınırlarında olan ancak ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda kullanılmalıdır. Kalsimimetik bir ajan olan cinacalcet kalsiyum, hafif

hiperparatiroidizimli hastaların çoğunda kalsiyum düzeylerini normalleştirir. Hiperparatiroidizimli hiperkalsemik ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda alternatif olabilir.²

16.5 Cerrahi Tedavi Uygulanmayan Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizimli Hastanın Takibi

Dehidratasyondan kaçınılması, günde 2000 ml sıvı alımının sağlanması önerilir. Cerrahi tedavi planlanmayan hasta takibe alınır. Serum kalsiyum ve serum kreatinin düzeyine her yıl bakılması önerilir. Üriner kalsiyum atılımı ve kreatinin klirensi takibi, düzenli abdominal US veya radyolojik görüntüleme önerilmez. Kemik yoğunluğu değerlendirmesi hastanın gereksinimine göre değişmekle birlikte, 1-2 yıllık aralarla üç alandan (ökol, femur, lomber) yapılması önerilmektedir. Osteoporoz varlığında antirezorptif tedavi önerilir. Cerrahi yapılamayan hiperkalsemik hastalarda cinacalcet kullanılabilir. Başka nedenlerle tiazid, furasemid kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Onbeş yılı bulan uzun takiplerde, özellikle 10. Yılda sonra kortikal kemik kitlesinin belirgin azaldığı ve hastaların yaklaşık %40'ında paratiroidektomi indikasyonlarından en az birinin geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalar takipten çıkarılmamalıdır.¹⁰

Primer Hiperparatiroidizm Tedavisi - TEMD Önerileri

- Laboratuvar olarak hiperparatiroidizmi gösterilmiş ve hastalığa ait spesifik semptom ve bulgular taşıyan tüm hastalara cerrahi tedavi önerilir (Sınıf A).
- Asemptomatik hastalarda ise cerrahi tedavi, uygun endikasyon varsa düşünülür (Sınıf A).
- Asemptomatik primer hiperparatiroidizimli hastalarda şu kriterlerden birinin varlığında operasyon düşünülmelidir. Serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması, kreatinin klirensinin 60 ml/dk altında olması, KMY ölçümlerinde osteoporoz veya frajilite kırığı varlığı, idrar kalsiyum atılımının 400 mg/gün üzerinde olması, hastanın 50 yaşından genç olması (Sınıf A).
- Operasyondan hemen sonra serum kalsiyum ve PTH değeri ölçülmelidir (Sınıf B).
- Postoperatif dönemde PTH düzeyinin düşük normal bulunması, operasyonun başarılı olduğunu gösterir. PTH düzeyinin yüksek bulunması halinde, gözden kaçan veya ektopik paratiroid adenoma/hiperplazisi düşünülmelidir (Sınıf B).
- Cerrahi endikasyonu olmayan kişilerde yılda bir kez serum kalsiyum ve serum kreatinin düzeyleri ve 2 yılda bir KMY ölçümü önerilir (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Silverberg SJ; Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J. Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 2036-40.
2. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Borba V, Castro LC, Borges JL, Bilezikian L. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57: 406-24.
3. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, Dempster D, Lewiecki EM, Liu JM, Minisola S, Rejnmark L, Silva BC, Walker MD, Bilezikian JP. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth International Workshop. *J. Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3580-94.
4. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:373-81.
5. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:351-65.
6. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 3570-9.
7. Bilezikian JP, Khan M, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 335-9.
8. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism: Summary statement from Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3561-69.
9. 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: 366-72.
10. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ., et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3462-3470.

Tanım

Hipoparatiroidizm, kalsiyum düşüklüğü ve yetersiz parathormon (PTH) salgısı ile karakterize bir endokrin bozukluktur.

17.1 Genel Bilgiler

Hipoparatiroidizm, ya paratiroid bezlerinin yeterli hormon sentez edememesi ya da çok daha nadir olarak PTH reseptör direnci nedeni ile gelişir. Kazanılmış hipoparatiroidizm, cerrahi, otoimmünite, radyasyon, metastaz ve ağır metallerin depolanmasına bağlı paratiroid hücrelerinin hasarlanması sonucu gelişebilir. Ayrıca, paratiroid hormonun sentezlenmesinde ko-faktör olarak rol alan magnezyumun şiddetli eksikliği durumlarında da hipoparatiroidizm görülebilir.

Hipoparatiroidizmin yetişkinlerde en sık nedeni boyun ameliyatlarıdır ve diğer nedenleri arasında otoimmün, genetik, infiltrasyon, radyasyon ve HIV enfeksiyonu yer alır (Tablo 1).

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 total tiroidektomiler veya boyun disseksiyonları sonrasında gelişebilir. Total tiroidektomi operasyonlarından sonra %10 oranında geçici hipoparatiroidizm görülebilir. Kalıcı hipoparatiroidizm, operasyondan 6 ay sonra hipoparatiroidizmin sebat etmesi olarak tanımlanır.¹

Tiroid /paratiroid konusunda uzmanlaşmış cerrahlar tarafından yapıldığında, total tiroidektomi sonrası kalıcı hipoparatiroidizm %1'den daha az oranda görülmektedir. Bu ameliyatlara santral kompartman lenfadenomektomi eklendiğinde, bu oran %1-%15'e yükselmektedir.^{2,3} Paratiroid bezleri çıkarılmasa bile, total tiroidektomi, bilateral santral boyun disseksiyonları, total larinjektomi sonrasında PTH üretiminde ve/veya salınımında geçici aksamalar görülebilmektedir.

Tablo 1. Hipoparatiroidizm nedenleri

Boyun ameliyatları	Tiroidektomi, paratiroidektomi, boyun disseksiyonu
Otoimmün nedenler	Otoimmün poliglandular sendromu (AIRE gen mutasyonu),
Genetik nedenler	İzole hipoparatiroidi ile seyreden GCM2, PTH, CASR, GNA11 mutasyonları, Hipoparatiroidi ile seyreden sendromlar; DiGeorge sendromu (kromozom 22q), HDR sendromu (GATA3), Sanjad-Sakati ve Kenny-Caffey tip 1 sendromları (1q42.3, TBCE), mitochondrial DNA, X-linked (Xq26-27)
İnfiltrasyon	Metastazlar, hemokromatozis, Wilson hastalığı,
Radyasyon	Radyoaktif iyot tedavisi
Elektrolit bozuklukları	Hipermagnezemi, hipomagnezemi
Enfeksiyon	HIV enfeksiyonu
PTH 'a direnç sendromları	Psödohipoparatiroidizm

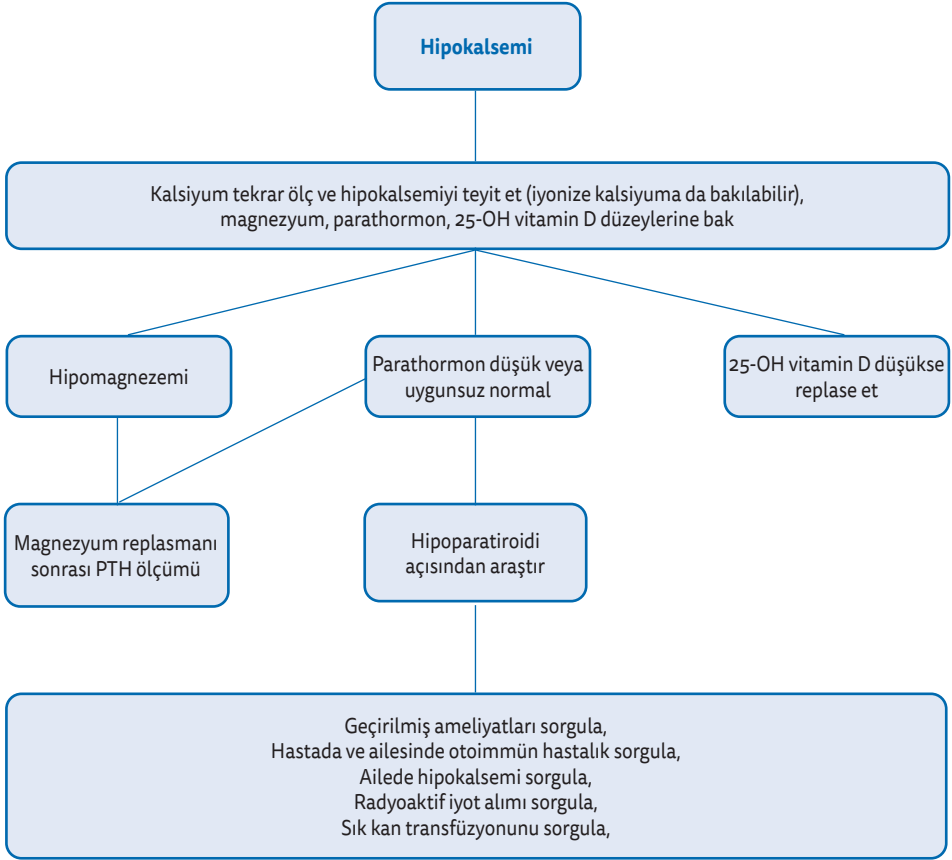
17.2 Klinik Değerlendirme

Hipokalsemi belirtilerinin varlığı ile serum kalsiyum seviyesi her zaman paralel değildir. Akut gelişen hipokalsemi durumlarında, serum kalsiyum seviyeleri normalin çok az altında olsa bile semptomlar görülebilir. Buna karşın, kronik hipokalsemi durumlarında çok daha düşük serum kalsiyum seviyelerinde bile, hastalarda hiçbir semptom görülmeyebilir.³

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

Hipokalsemi saptanan hastada albümin ölçümü ile düzeltilmiş kalsiyum hesabı yapılmalıdır.¹

Hipoparatiroidizm hipokalsemiye yol açtığından, hastalarda hipokalsemi belirti ve bulguları mevcuttur. Hipokalseminin derecesine göre, hafif bulgulardan epileptik nöbet, kalp yetmezliği, ve laringeal spazma kadar farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. Postoperatif hipoparatiroidilerde, akut dönemde, hafif hipokalsemide özellikle parmak uçlarında, ayak parmaklarında ve ağız kenarında pareteziler ve kas krampları mevcuttur. Ağır hipokalsemilerde ise fokal veya jeneralize epileptik nöbetler, laringospazm, karpopedal spazmlar görülebilir. Hastalarda yorgunluk, anksiyete, depresyon, psikoz da görülebilir. Akut hipokalsemilerin kardiyak bulguları arasında, EKG'de QT aralığında uzama, hipotansiyon, kalp yetmezliği ve aritmiler bulunur. Hipoparatiroidinin kronik bulguları arasında, bazal ganglionlarda kalsifikasyon, katarakt, ürolitiazis yer alır.^{1,3}



Latent hipokalseminin fizik muayene bulgusu Chvostek ve Trousseau bulgularıdır. Chvostek bulgusunda, kulak önünde masseter kası üzerine parmakla vurulduğunda fasiyal sinir uyarımı sonucunda yüz kaslarında ağız ve burun kenarında kasılma meydana gelir. Trousseau bulgusunda ise tansiyon aletinin manşonu sistolik kan basıncının hemen üzerinde olacak şekilde üç dakika tutulur, el bileği ve metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon ve parmaklarda adduksiyon görülür ve bu görünüm *ebe eli* olarak da adlandırılır.⁴

17.3 Laboratuvar Değerlendirme

Hipokalsemi varlığında düşük normal PTH, hipoparatiroidizm için klasiktir. Bunlara ek olarak, fosfor düzeyleri yüksektir. Hastaların 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri alt sınırdan veya düşük olabilir.⁵ Hastaların kalsiyum düzeylerine bakılırken, mutlaka

albümin düzeyine de bakılmalıdır. Albümin normal düzeyi 4 gr/dl kabul edilirse, albümin düzeyinin her 1 gr/dl eksildiğinde total kalsiyuma 0.8 mg/dl eklenmelidir. İyonize kalsiyuma bakılabiliyorsa, düşüklüğü tanıyı destekler. Hipokalsemik durumlarda idrar kalsiyumu normalde düşer, fakat hipoparatiroidizmde idrar kalsiyumu rölatif artmıştır. Hastalara aşırı kalsiyum replasmanı yapıldığında hiperkalsiüri belirginleşebilir ve bu da nefrolitiazise neden olabilir.

Tiroid paratiroid cerrahisi sonrası PTH düzeyi <15 pg/ml ise, hipokalsemi gelişeceğinin göstergesidir.^{2,6} Kalsiyum düzeylerindeki değişiklikler PTH azalmasından çok daha sonra ortaya çıkar. Kalsiyum düzeylerine ameliyat günü akşamı ve ertesi gün sabah bakılmalıdır. Gerekirse daha sonra, 6-12 saatte bir bakılabilir.²

Psödohipoparatiroidizmde hipokalsemi ve hiperfosfatemiyi birlikte yüksek PTH seviyesi izlenir. Hipomagnezemiye bağlı hipokalsemik hastalarda PTH düzeyleri normal veya düşük görülebilir.⁷

Genetik testler, eğer hastalık genç yaşta ortaya çıkmışsa, aile öyküsü varsa ve hasta çoklu otoimmün hastalıklara sahipse düşünülmelidir.¹

17.4 Tedavi

Hipoparatiroidizm tedavisi, semptomların varlığına ve derecesine göre düzenlenir.

Asemptomatik olan hipokalsemi durumlarında tedavi genellikle oral ilaçlar ile yapılırken, yaşamı tehdit eder semptomların varlığında hipokalsemi acil olarak düzeltilmelidir. Karpopedal spazm, tetani, konvulsiyon 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 uygulanabilir. Bu uygulama 2-3 saat süre ile serum kalsiyum seviyesinin normal seviyelerde kalmasını sağlar. Bu nedenle, uzun süreli tedavi için intravenöz infüzyon devam ettirilmelidir. On ampul %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, saatlik aralıklarla serum kalsiyum seviyesi kontrol edilerek infüzyon hızı ayarlanır. Hastaların gereksinimleri genel olarak 0,5-3 mg/kg/saat arasındadır. Oral tedaviye 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 tedaviye başlanabilir. Uzun süreli hipokalsemisi 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 açısından değerlendirilmelidir.

17.5 Kronik Hipoparatiroidinin Tedavisi

Kronik hipoparatiroidisi olan ve hipokalsemisi (albümin ile düzeltilmiş kalsiyum <8.0 mg/dl) bulunan tüm hastalar tedavi edilmelidir.³ Kronik hipoparatiroidizmin tedavisinde, albümin ile düzeltilmiş total kalsiyum veya iyonize kalsiyum değerleri normal referans aralığın alt sınırında veya alt sınırın hemen altında tutulmalıdır. Bunun amacı hiperkalsiüriyi azaltmak ve hiperkalsemiyi engellemektir. Bazı hastalarda, semptomların azalması için daha yüksek değerlere ihtiyaç duyulabilir.³

Hastalarda tedavi sırasında 24 saatlik idrar atılımı cinsiyete göre normal aralıklarda tutulmalıdır (erkeklerde <300 mg/gün, kadınlarda <250 mg/gün). Serum fosfat düzeyleri de normal aralıkta bulunmalıdır. Serum kalsiyum fosfat çarpımı <55 olmalıdır.³ Magnezyum düzeyleri normal aralıkta tutulmalıdır. Düşük magnezyum hipoparatiroidizme yol açabilir. Vitamin D düzeyleri normal aralıkta olmalıdır. Aktif D vitamini analogları 25-OH D vitamin düzeylerini normale getirmez. Bu nedenle, yeterli 25(OH)D vitamini düzeyleri sağlanmalıdır.³

17.6 Aktif D Vitamini Tedavisi

Hastalar hipokalsemi ve olası hiperkalsemi semptomları açısından bilinçlendirilmelidir. Primer tedavide aktif D vitamini analogları (kalsitriol 0.25-2.0 µg/gün, alfakalsidol 0.5-4.0 µg/gün) ve bölünmüş dozlarda kalsiyum önerilir. Aktif D vitamini analogları alan hastalara günlük 400-800 IU kolekalsiferol alımı da önerilir.³

17.7 Kalsiyum Replasmanı

Günlük 800-2000 mg elementel kalsiyum alımı önerilir. Gastrointestinal sistemden tek seferde yaklaşık 500 mg kalsiyum emilimi olur; bu nedenle hastalar bu dozun üzerindeki kalsiyumdan yarar görmeyebilirler. Kalsiyum alımı tüm güne yayılmalıdır. Kalsiyum preparatları içerisinde kalsiyum karbonat emilimi için asidik bir ortama ihtiyaç vardır. Bu nedenle, yemeklerle birlikte alınmalıdır. Proton pompa inhibitörü kullanan ve aklorhidrisi olan hastalara kalsiyum sitrat önerilmelidir. Günlük 1000 mg üzerinde kalsiyum alımı hiperkalsiüriye neden olabilir; fakat kalsiyum gastrointestinal sistemden fosfor bağlayarak fosfor düzeylerini düşürür, dolayısıyla seçilmiş vakalarda yüksek kalsiyum alımı gerekebilir. Hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum alımının azaltılması ve sodyumdan kısıtlı diyet önerilir ve/veya tiazid diüretik tedavie eklenebilir. Tiazid diüretikleri (hidroklorotiazid) 50 mg günde iki kez önerilebilir. Kalsiyum atılımını azaltmak için vitamin D düzeyi artırılabilir. Renal taşı olan hastalar, taş nedeniyle risk faktörleri açısından araştırılmalıdır³ ve tedavisi diğer hastalardaki gibidir.

17.8 Hiperfosfatemi Tedavisi

Hiperfosfatemisi olan ve/veya kalsiyum-fosfor çarpımı yüksek olan hastalarda artmış ektopik kalsifikasyon riskinden dolayı, fosfor düzeyini azaltacak önerilerde bulunulmalıdır. Hastalara diyetle fosfor kısıtlaması önerilir. Vitamin D analogları gastrointestinal sistemden fosfor emilimini artırır, kalsiyum ise fosfor bağlar; bu nedenle D vitamin dozu azaltılıp kalsiyum alımı artırılabilir.³ Fosfat bağlayıcı ajanların hipoparatiroidili hastalarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

17.9 Paratiroid Hormon Replasmanı

Hipoparatiroidizmde, parathormon (intakt PTH) ve analoglarının (rhPTH(1-34)) kullanımı aktif D vitamini dozunun ve kalsiyum ihtiyacının azalmasına yol açmıştır fakat hiperkalsiüri, renal komplikasyonlar veya hayat kalitesi (QoL) üzerine etkilerine yönelik çalışmalar devam etmektedir. FDA, 2015 yılında, EMA 2017 yılında, kalsiyum ve D vitamini ile kalsiyumu kontrol altında tutulamayan hastalarda rhPTH(1-84) kullanımını onaylamıştır.⁸⁻¹¹

17.10 Tedavinin Takibi

Takipte, başlangıçta hastaların idrar ve serum kalsiyum düzeyleri haftalık takip edilmelidir. Serum kalsiyum düzeyleri stabil olunca (normalin alt sınırı veya hemen altında) 8-8,5 mg/dl civarında tutulmalıdır. Serum kalsiyum düzeyleri 6 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Kontrollerinde serum kalsiyum, fosfor ve kreatinin yanında 24 saatlik idrarlarında da kalsiyum ve kreatinin kontrolü gerekir; idrar kalsiyum atılımı 300 mg/dl altında olmalıdır (<4mg/kg/gün). Hiperkalsiüri durumlarında tedaviye tiazid grubu diüretik eklenebilir. Tedavi sırasında ciddi hipokalsemi veya hiperkalsemi gelişirse, haftada birden fazla serum kalsiyum düzeyine bakmak gerekebilir. 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına yılda bir veya iki kez bakılması önerilmektedir. Renal görüntüleme, hastanın nefrolitiazis ile ilgili semptomları olursa veya serum kreatinin düzeyleri artarsa önerilir. Hipoparatiroidizm düşük kemik yoğunluğuna bir durum olduğundan, bu hastalarda DXA ile rutin kemik yoğunluğu ölçümü önerilmemektedir. Gebelikte ve emzirme döneminde aktif D vitamini ve kalsiyum kullanımı, gebeliği olmayan kadınlarla aynıdır. Hipokalsemi preterm doğumu tetikleyebileceği ve yenidoğanı hiperparatiroidizme maruz bırakabileceği için, gebelikte hipoparatiroidizm yüksek riskli bir durum olarak değerlendirilmelidir. Gebelikte ve emzirmede, 2-3 haftada bir iyonize kalsiyum veya düzeltilmiş total kalsiyum düzeylerine bakılmalı ve normalin alt sınırında tutulacak şekilde takip edilmelidir.^{3,4,11}

Hipoparatiroidi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hipoparatiroidizm tanısı, hipokalsemi varlığında düşük veya hipokalsemiye cevap olarak uygunsuz artmayan parathormon düzeyi ile konulur.
- Kronik hipoparatiroidizmin tedavisinde albümin ile düzeltilmiş total kalsiyum veya iyonize kalsiyum değerlerini normal referans aralığın alt sınırında veya alt sınırın hemen altında tutulmalıdır (Sınıf D).
- Kronik hipoparatiroidizmi olan ve hipokalsemi (albümin ile düzeltilmiş kalsiyum <8.0 mg/dl) bulunan tüm hastalar tedavi edilmelidir (Sınıf D).
- Hastalarda tedavi sırasında 24 saatlik idrar atılımı cinsiyete göre normal aralıklarda tutulmalıdır (erkeklerde <300 mg/gün, kadınlarda <250 mg/gün ya da <4mg/kg/gün) (Sınıf D).
- Primer tedavide, aktif D vitamini analogları (kalsitriol 0.25-2.0 µg/gün, alfakalsidol 0.5-4.0 µg/gün) ve bölünmüş dozlarda kalsiyum önerilir (Sınıf D).
- Serum fosfat düzeyleri de normal aralıkta bulunmalıdır. Serum kalsiyum fosfat çarpımı <55 mg²/dl² olmalıdır (Sınıf D).
- Serum magnezyum düzeyleri normal aralıklarda olmalıdır (Sınıf D).
- Hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum alımı azaltılmalı, sodyumdan kısıtlı diyet ve/veya tiazid diüretiklerinin tedaviye eklenmesi önerilir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016 Mar 4;jc20153907.
2. Stack BC, Jr., Bimston DN, Bodenner DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism - Definitions and Management. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2015 Jun;21(6):674-85.
3. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. 2015 Aug;173(2):G1-20.
4. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. Bmj. 2008 Jun 7;336(7656):1298-302.
5. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016 Mar 4;jc20153908.
6. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016 Mar 4;jc20153909.
7. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. Clinical endocrinology. 1976 May;5(3):209-24.
8. Rejnmark L, Underbjerg L, Sikjaer T. Hypoparathyroidism - Replacement Therapy with Parathyroid Hormone. Endocrinology and metabolism. 2015 Sep 22.
9. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, et al. PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015 Sep;100(9):3590-7.
10. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An open-label extension study of parathyroid hormone rhpth(1-84) in adults with hypoparathyroidism. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2015 Dec 18.

Tanım

Kronik böbrek yetersizliği (KBY) Evre 3-5 düzeyinde olan hastalarda görülen kemik yapı ve fonksiyon bozukluğudur. Fosfat retansiyonu, hipokalsemi, vitamin D eksikliği, *fibroblast growth factor* (FGF-23) artışı, sekonder hiperparatiroidizm ile karakterize mineral metabolizması bozukluğu ve kemik yapısında bozulmaya ek olarak vasküler ve/veya yumuşak doku kalsifikasyonları bileşenlerinden oluşan klinik tablodur.¹ 'Renal Osteodistrofi' yerine artık 'Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozuklukları' [*chronic kidney disease mineral and bone disorders* (CKD-MBD)] terimi kullanılmaktadır.^{1,2}

18.1 Klinik Değerlendirme

Böbreklerdeki hasar düzeyini ve glomeruler filtrasyon hızını esas alan 5 kademe- li böbrek yetersizliği sınıflamasının 3. evresinde (orta düzeyde parankim kaybı, GFR:30-59 ml/dk) mineral ve kemik hastalığına ait laboratuvar değişiklikleri başlar.

Bu değişiklikler hiperfosfatemi, hipokalsemi, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımının azalması ve sekonder hiperparatiroidizmdir. Tanı için belirtilen anormalliklerin bir veya daha fazlasının bulunması yeterlidir.^{1,2}

KBY'de mineral kemik hastalığının temelinde yatan en önemli patofizyolojik faktör sekonder hiperparatiroidizmdir. Devam eden yüksek PTH düzeyi kemik hastalığına ve paratiroid bezde büyümeye yol açar. CKD-MBD kemik döngüsü, mineralizasyonu ve hacmindeki değişikliklerle karakterizedir.

CKD-MBD 'de bu değişikliklerin oluşturduğu klinik tablolar:

- **Osteotitis fibroza kistika:** Sekonder hiperparatiroidi nedeniyle kemik döngüsünün arttığı durum (osteoblast ve osteoklast sayısının ve döngüsünün artışı, kemik iliği fibrozisi).
- **Adinamik kemik hastalığı:** Düşük kemik döngüsüyle karakterize bir durumdur. Paratiroid bezlerin aşırı bir şekilde baskılanmasına bağlı olarak gelişir. Diyaliz hastaları arasında en sık görülen kemik mineral bozukluğudur (normal mineralizasyon mevcuttur)

- **Osteomalazi:** Düşük kemik döngüsü ve mineralizasyonda azalmayla karakterize durumdur. Alüminyum içeren fosfat bağlayıcılarının kullanımının azalması ile birlikte sıklığı azalmıştır.
- **Karışık üremik osteodistrofi:** Yüksek veya düşük kemik döngüsü ve anormal mineralizasyonla karakterize bir durumdur.
- **Kemik kistleri:** Uzun süredir diyalize giren hastalarda beta-2 mikroglobulin ilişkili amiloidoz birikimi sonucu meydana gelmektedir.^{1,2}

18.2 Klinik Bulgular

Kemik ve eklem ağrıları: Hareketle, ağırlık kaldırmakla artar. Kalça ve bacaklarda siktir.

Kas ağrıları, kas güçsüzlüğü: Kas enzimleri normal ve EMG bulguları nonspesifiktir.

Kemik ağrıları, kırıklar ve komplikasyonları: Kalça kırıkları, kanama, enfeksiyon, etrafındakilere bağımlı olma, artmış mortalite.

Vertebral kırıklar: Boy kısalması, pulmoner fonksiyonda azalma, gastroözofajial reflü.

Osteoporozla patofizyolojik farklılıklardan dolayı, KBY Evre 3'e kadar hastalarda osteoporoz varlığından söz edilirken, bu durum daha ileri evrelerde "düşük kemik mineral dansitesi" olarak adlandırılmalıdır.³

Kasıntı, gözlerde kanlanma, cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları: Özellikle uzun dönem hemodiyaliz uygulanan hastalarda daha siktir. Periartriküler, viseral ve vasküler olabilmektedir. Kalsifik periartrit akut artrit tablosuna yol açabilmektedir.

Viseral kalsifikasyonlar genellikle akciğerler, kalp, böbrekler ve iskelet kasında görülmektedir.

Vasküler kalsifikasyonlar koroner arterlerde ve kalp kapaklarında gözlenebilmektedir ve bu kişilerde kardiyovasküler risk artmıştır.^{4,5}

Kalsiflaksi: Deri, subkutan yağ dokusu ve kaslarda iskemik nekroz görülmesidir. Bu hastalarda hiperfosfatemi, trombotik diyatez ve koagülasyon bozukluklarına sık rastlanır.⁵

18.3 Laboratuvar Değerlendirme

Tanıda temel olarak laboratuvar testleri kullanılmakla beraber, hastalığın bileşenlerini değerlendirmede görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Hastalığın tanısı ve tedaviye cevabın izlenmesinde serum kalsiyum, fosfor, kemik spesifik alkalen fosfataz ve intakt parathormon (iPTH) düzeyi ölçülmelidir.⁵

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

CKD-CKD-MBD için tedavi almakta olanlarda, değişiklikleri, tedavi etkinliğini ve yan etkileri görmek amacıyla daha sık ölçüm yapılabilir.

Evre 3-5 böbrek hastalarında PTH ve kemik–spesifik ALP kemik döngüsünü değerlendirmek amacıyla bakılabilir.⁵

Evre 3-5 böbrek hastalarında kemik döngü göstergelerine (prokollajen tip 1 C-terminal propeptit) ve yıkım göstergelerine (tip 1 kollajen cross-linked telopeptit, cross-laps (CTx), piridinolin veya deoksipiridinolin) rutin olarak bakılması önerilmez.⁵

Evre 3-5 böbrek hastalarında ayrıca 25 (OH) vitamin D düzeylerine bakılması ve başlangıç düzeyine ve tedaviye göre takip sıklığının belirlenmesi önerilmiştir.⁵

18.3.1 Direkt Grafler ve Ekokardiyografi

Kırıkları, deformiteleri değerlendirmek amacıyla direkt kemik grafleri çekilebilir. Vasküler kalsifikasyonları değerlendirmek amacıyla ayrıca lateral abdominal grafi çekilebilir. Valvüler kalsifikasyonları değerlendirmek amacıyla da ekokardiyografi bilgisayarlı tomografiden daha uygun bir seçenek olabilir.⁵

18.3.2 Kemik Mineral Yoğunluk Ölçümü

Evre 3-5 böbrek hastalarında CKD-MBD bulguları varsa ve/veya hasta osteoporoz için risk faktörleri taşıyorsa ve tedavi kararını etkileyecek ise kemik mineral yoğunluk ölçümü önerilir.

18.3.3 Kemik Biyopsisi

CKD-MBD'de normal veya yüksek kemik mineral içeriği olmasına rağmen kemik kalitesi bozulabilir. Eğer renal osteodistrofinin tipinin belirlenmesi tedavi kararını etkileyecek ise kemik biyopsisi yapmak uygun olabilir.

Kemik Biyopsi Endikasyonları

- Son dönem böbrek hastalığı olup hiperparatiroidiye bağlı süregelen semptomları olan ve PTH düzeyleri 450 pg/mL altında olan hastalar. (Biyopsi ile yüksek döngülü kemik hastalığının olduğunun kanıtlanması tedavi kararında değişikliğe yol açabilir).

- Açıklanamayan kemik ağrısı ve kırığı olan hastalar
- Günümüzde nadir olmakla birlikte özellikle alüminyum toksisitesine bağlı osteomalazi şüphesi varlığında kalsitriol ve D vitamini analoglarının kesilmesine rağmen serum PTH düzeylerinin sürekli olarak <100 pg/mL olduğu, kemik ağrıları olan, adinamik kemik hastalığı düşünülen hastalarda tanının doğrulanması amacıyla bifosfonat tedavisi öncesinde rutin kemik biyopsisi önerilmez. Eğer osteoporoz tanısı şüpheli ise ve standart tedaviye rağmen kemik mineral yoğunluğu azalıyorsa kemik biyopsisi gerekebilir.

CKD-MBD tipini, özellikle de Adinamik Kemik Hastalığı'nı tanımda altın standarttır. Histomorfometrik olarak kemik döngüsü, mineralizasyonu ve volümü değerlendirilebilir. İnvaziv olması nedeniyle rutin yapılmamalıdır, seçilmiş hastalarda yapılması önerilmektedir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yol gösterici olabilmektedir.⁷

18.4 Tedavi

18.4.1 Tedavide Amaçlar

Evre 3-5 böbrek hastalarında tedavi serum fosfat, kalsiyum, PTH düzeylerinin seri ölçümlerine göre yapılmalıdır. Tedavide amaçlar;

- Hiperfosfateminin düzeltilmesi, Evre 3-5'te normal düzeye çekilmesi.
- Kalsiyumun normal seviyede tutulması ve hiperkalsemiden kaçınılması.
 - Evre 3-5'te diyalizat kalsiyum konsantrasyonunun $1.25-1.50$ mmol/l (2.5 ila 3.0 mEq/l) arasında olması..
 - Sekonder hiperparatiroidizm yönetimi,
- Normal kemik döngüsünün sağlanmasıdır.

Evre 3-5'te fosfat düşürücü tedavi kararı sürekli ya da giderek artan serum fosfat düzeyleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcıların dozu sınırlandırılmalıdır.

Evre 3-5 KBY hastalarında alüminyum içeren fosfat bağlayıcıların uzun süreli kullanımından ve Evre 5 diyaliz hastalarında da diyalizatin alüminyum kontaminasyonundan kaçınılmalıdır.⁵

18.5 Hiperfosfateminin Tedavisi

Diyalize girmeyen böbrek hastalarında serum fosfat düzeyi normal aralıkta (<4.5 mg/dL) tutulmaya çalışılır. Progresif ya da persistan hiperfosfatemi tedavi endikasyonudur. Diyaliz hastalarında ise hedef fosfat değeri $3.5-5.5$ mg/dl aralığındadır.

18.5.1 Diyetle Alınan Fosforun Kısıtlanması

Diyette fosfor kısıtlanması: Kronik böbrek yetersizliğinde fosfor alımının 900 mg/gün civarında olması gerekmektedir. İki ila 4 ay kadar fosfor kısıtlanması yapıldıktan sonra fosfor hala yüksekse fosfor bağlayıcı verilmelidir.

Fosfat bağlayıcı ajanların kullanılması: Evre 3-5'te kullanımı uygundur. Başlangıçta fosfat düzeyi 6 mg/dl'nin üzerindeyse diyetle aynı zamanda fosfat bağlayıcı tedavi başlanabilir.⁸

Fosfat bağlayıcı ajanlar

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

Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar:

Günümüzde kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat tercih edilmektedir; 4-7 g/gün dozuyla başlayıp fosfor düzeyine göre doz artırılıp azaltılabilir.

Kalsiyum bazlı bir bağlayıcı kullanıldığında serum ve idrar kalsiyumu düzenli olarak takip edilmelidir. Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılarla alınan elementer kalsiyumun toplam miktarı 1500 mg/günü geçmemelidir. Diyetle birlikte alınan kalsiyum da göz önüne alındığında günlük elementer kalsiyum alımı 2000 mg/gün ile sınırlandırılmalıdır.⁸

Persistan veya rekürren hiperkalsemisi olan hastalarda kalsiyum-bazlı fosfat bağlayıcılar ve/veya kalsitriol veya D vitamini analogları kısıtlanmalıdır.

Aynı şekilde arteriyel kalsifikasyonu, dinamik kemik hastalığı ve/veya persistan olarak düşük PTH düzeyleri olan kişilerde de kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılardan kaçınılmalıdır.⁵

Evre 3-4 KBY'de hiperfosfatemide tedavisinde veya diğer tedavilere ek olarak fosfor alımı kısıtlanmalıdır.⁵

Diğer fosfat bağlayıcılar:

- **Sevalemer:** Poliallilamin yapısındadır. Kalsiyum düzeyini değiştirmeden fosfat bağlar. Karşılaştırmalı çalışmalar, kalsiyumlu fosfat bağlayıcılarının fosforu düşürmede sevalamere benzer etkinliğe sahip olduklarını, ancak serum kalsiyumunu daha fazla yükseltip PTH'ü daha fazla baskıladıklarını göstermiştir.

• **Lantanum:** Evre 3-5 KBY hastalarında kullanılabilir. Belirgin bir yan etkisi yoktur. Günde 3000 mg dozlarında güvenli olduğuna dair veriler mevcuttur. Gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılarla kıyaslandığında PTH baskılayıcı etkisi daha azdır.

• **Aluminyumlu bağlayıcılar:** Aluminyum toksisitesi ve adinamik kemik hastalığına yol açmaları nedeniyle artık tercih edilmemekle birlikte hastaların %10-20'sinde gerektiğinde kullanılır. Bu ajanlar kullanılırken, aluminyum emilimini arttıran sitratlı ilaçlar, özellikle de kalsiyum sitrat kullanılmamalıdır.

Serum fosfor düzeyi >7.0 mg/dL olan kişilerde alüminyum-bazlı fosfor bağlayıcılar kısa süreli (4 hafta) tedavi olarak kullanılabilir. Tedavinin ardından diğer fosfat bağlayıcılara geçmek gerekir.

• **Diyaliz sayısının ve süresinin arttırılması.**

Evre 5 KBY'de persistan hiperfosfatemisi olması durumunda, diyalizle fosfat uzaklaştırılmasının sağlanması gerekmektedir.⁵

18.5.2 Sekonder Hiperparatiroidizmin Kontrolü

Diyalize girmeyen Evre 3-5 KBY'de PTH'nın optimal düzeyi bilinmemektedir. Yükselen ya da sürekli yüksek serum PTH düzeyleri ile karşılaşıldığında hiperfosfatemisi, hipokalsemi, D vitamini eksikliği gibi düzeltilen faktörler varsa düzeltilmeye çalışılır.

Bu gruptaki hastalarda kalsitriol ya da D vitamin analoglarının rutin olarak kullanımından kaçınılmalıdır. Bu tedavi ağır ve ilerleyici hiperparatiroidisi olan hastalarda kullanılabilir.⁸

Diyalize giren Evre 5 KBY hastalarında ise PTH düzeyleri 2-9 kat aralığında tutulmaya çalışılır. Bu hastalarda PTH yüksekliğinin tedavisi için hiperfosfatemisi ve hipokalseminin düzeltilmesi yanında spesifik olarak parathormona etkili olan kalsitriol, D vitamini analogları ve kalsimimetikler kullanılabilir.⁹

Aktif vitamin D (Kalsitriol): Tedaviye düşük dozlarda başlanmalı ve serum kalsiyum seviyesi 10,0-10,5 mg/dl düzeyinde tutulmalıdır. Hemodiyaliz hastalarında her seferinde 3-4 µg olarak haftada 3 gün verilen kalsitriol PTH düzeyini azaltabilmektedir. Aktif D vitamini tedavisinin en önemli yan etkisi hiperkalsemidir.⁵

Diğer D vitamini analogları:

Alfakalsidiol (one-alpha): Etkindir. Ancak karaciğerde hidrosillenmesi gerekir. Hiperkalsemiye yol açma riski vardır.

Dokserkalsiferol, parakalsitriol, 22-oksakalsitriol

D vitamini analogları kullananlarda 4-8 haftalık aralıklarla doz ayarlamaları yapılmalıdır. Bu tedaviyle ilk 3-6 ayda PTH düzeylerinde düşüklük görülür. Kalsitriol veya

D vitamini analogları kalsiyum >10.2 mg/dL olduğunda kesilmelidir.⁶ Bu ajanlara, hiperfosfatemiyi kontrol edilmedikçe ve serum kalsiyum düzeyi <9.5 mg/dL olmadıkça başlanmamalıdır. Ayrıca PTH <150 mg/mL olduğunda da adinamik kemik hastalığı riski nedeniyle başlanmamalıdır.⁸

Kalsimimetikler (sinakalset): Sadece diyalize giren hastalarda kullanılır. Paratiroid bezdeki 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.

- Sinakalset'in, aktif vitamin D tedavisi ile kalsiyum, fosfor, PTH'nin kontrol altına alınamadığı durumlarda kullanılması önerilmektedir. Bu ajanlarla kombine olarak da kullanılabilir.

Sinakalset verildiğinde haftalık olarak kalsiyum ve fosfor monitorizasyonu gerekmektedir.

Hipokalsemi ve hiperfosfatemiyi görülebilir. Başlangıç dozu olan 30 mg/gün, serum kalsiyum >8.4 mg/dL ve PTH hedefin üzerindeyse iki haftada bir dikkatli bir şekilde titre edilmelidir.

- Sinakalset kalsiyum <8.4 mg/dL ise başlanmamalıdır.
- Sinakalset'in paratiroidektomi, kırık ve hospitalizasyon olasılıklarını azaltabildiği bilinmektedir. Ancak tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir.

Artmış PTH için ilk ajan seçimi, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerine bağlıdır. Kalsiyum bazlı olan ve kalsiyum bazlı olmayan fosfor bağlayıcıların dozları ayarlanmalıdır.

Hiperkalsemisi olanlarda kalsitriol veya başka bir D vitamini analogu kullanılmamalıdır.

Hiperfosfatemisi olanlarda kalsitriol ve D vitamini analog dozları azaltılmalı veya kullanılmamalıdır.

Hipokalsemisi olanlarda hastalığın ciddiyetine, eşlik eden ilaçlara ve klinik bulgu ve belirtilere bakılarak kalsimimetik dozları azaltılmalı ve durdurulmalıdır.

İntakt PTH laboratuvar üst sınırından 2 kat daha fazla düşerse, kalsitriol, D vitamini analogları veya kalsimimetik dozları azaltılmalı veya bu ilaçlar bırakılmalıdır.

D vitamini eksikliği- Prediyaliz hastalarında sık görülüp sekonder hiperparatiroidizmin şiddetini artırır. Vitamin D eksikliği veya yetersizliği mevcutsa, normal popülasyonda önerilen gibi yerine konması gerekmektedir.

25 (OH) Vitamin D düzeylerinin <30 ng/mL'nin altında olan değerlerde ergokalsiferol veya kolekalsiferol verilmelidir. Takipte, serum kalsiyum düzeyi >10.2 mg/dL olursa, tedavi durdurulmalıdır.

Paratiroidektomi endikasyonları:

Ciddi hiperparatiroidisi olan ve medikal ve farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda paratiroidektomi uygulanabilir.

- Tedaviye karşın devam eden hiperkalsemi (serum kalsiyumu >11,5-12 mg/dl).
- Fosfat kısıtlamasına karşın Ca x P sonucunun 75-80 olması nedeniyle iskelet dışı kalsifikasyon, şiddetli kemik ve kas ağrıları, kırık, kalsiflaksi durumlarından bir veya birkaçının olması,
- Diyaliz ve diğer tedavilere cevap vermeyen pruritis.

Aluminyum ile ilgili kemik hastalıklarında düşük doz kalsitriolle bile ciddi hiperkalsemi olabildiğinden, operasyon kararı vermeden önce serum aluminyum düzeyi kontrol edilmelidir. Hiperkalsemiye neden olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır.

Kemik ağrıları olan ve PTH<800 pg/ml olan hastalarda adinamik kemik hastalığını dışlamak için kemik biyopsisi sonrasında düşünülebilir.

Asemptomatik olmasına rağmen PTH düzeyi >1000 pg/ml olup medikal tedaviye dirençli hastalar

Kemik histolojisi üzerine etki:

Kemik biyopsi çalışmalarının sonuçlarına göre kalsitriol veya D vitamini analoglarının kullanımı, osteotitis fibroza ve mineralizasyonda düzelmeye ve kemik döngüsünde azalmaya neden olmaktadır. Kemik döngüsünde azalma, adinamik kemik hastalığına neden olabilir. Sinakalsetin kemik histomorfometri üzerine etkisiyle ilgili yeterli kanıt yoktur.

KBY'de Osteoporoz tedavisi⁵

Evre 1-2 KBY'de osteoporoz ve/veya artmış kırık riski için tedavi normal popülasyondaki gibi yapılmalıdır.

Evre 3 KBY'de osteoporoz ve/veya artmış kırık riskiyle birlikte PTH'nın normal olduğu durumlarda tedavi genel popülasyondaki gibi yapılmalıdır.

Evre 3-5 KBY'de CKD-MBD'ye bağlı biyokimyasal anormallikler gelişmişse, osteoporoz ve/veya artmış fragilite kırık riskinin tedavisinde biyokimyasal anormalliklerin boyutu önemli olup, kemik biyopsisi gerekebilir.

Osteoporoz tedavisinde bisfosfonatlar ve denosumab kullanılabilir. Bu ajanlarla tedaviye başlamadan önce, hipokalsemi ve D vitamini hipovitaminozunun tedavi edilmiş olması gerekir.⁸ GFR<30 olduğunda bisfosfonat kullanımı uygun olmamakla birlikte kırık riski çok yüksek olan hastalarda risedronat 35 mg/2 haftada bir gibi azaltılmış dozlarda ve kısa süreli (<3 yıl) kullanımı fayda sağlayabilir.³

KBY'si olan ve hormon replasman tedavisi kullanan premenopozal kadınların ve erkeklerin osteoporoz için ek farmakolojik tedavi alması gerekmeyebilir.³

Adinamik kemik hastalığı varlığında bisfosfonatların kontrendike olacağı unutulmamalıdır.

Bu durumda teriparatid kullanımıyla ilişkili olgu sunumları bulunmaktadır. Teriparatid ya da abaloparatid kullanımından hastalar fayda görebilir ancak rutin kullanımı önerilmez. Adinamik kemik hastalığında bu ajanların kullanımının etkinliği ve güvenliği ile ilgili daha büyük çalışmalara gereksinim vardır.¹⁰

CKD-MBD Tanısı - TEMD Önerileri

- Böbrek yetersizliği sınıflamasının 3. evresinden itibaren görülen mineral ve kemik hastalığına ait tipik laboratuvar değişiklikleriyle karakterize bir durumdur.
- Bu değişiklikler; hiperfosfatemi, hipokalsemi, 1,25(OH)D₃ yapımının azalması, FGF-23 artışı ve sekonder hiperparatiroidizmdir.
- Kemik mineralizasyonunda görülen değişiklikler; Osteotitis fibroza kistika, adinamik kemik hastalığı, osteomalazi, karışık üremik osteodistrofi ve kemik kistleridir.
- Hastalığın klinik bileşenleri saptanmalıdır. Bunlar kemik ve eklem ağrıları, kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, kemik ağrıları, kırıklar ve komplikasyonları, kaşıntı, gözlerde kanlanma, cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları ve kalsiflaksidir.
- Hastalığın tanısında serum kalsiyum, fosfor, kemik spesifik alkalen fosfataz ve parathormon düzeyi ölçülmelidir (Sınıf C).

CKD-MBD Tedavi - TEMD Önerileri

- Primer olarak hiperfosfatemi (Sınıf C) ve hipokalsemi (Sınıf B) kontrol edilmeye çalışılmalı; ardından hiperparatiroidiye yönelik tedavi verilmelidir. Hiperfosfatemiye yönelik diyetle fosfor kısıtlaması yapılmalı ve kalsiyum içeren veya içermeyen fosfat bağlayıcılar kullanılmalıdır. Evre 3-5 (Sınıf D), Evre 5'te (Sınıf B).
- Özellikle hipokalsemi için kalsiyum içerikli fosfat bağlayıcıların kullanılması uygundur (Sınıf B).
- Hiperparatiroidi tedavisinde D vitamini analogları veya sinakalset kullanılabilir (Sınıf C).
- Tedavi takibinde düzenli aralıklarla, kalsiyum, fosfor, kemik spesifik alkalen fosfataz ve PTH düzeylerine bakılmalıdır (Sınıf B).
- Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar, hastada hiperkalsemi, arteriyel kalsifikasyon, adinamik kemik hastalığına neden olabildiğinden PTH düşüklüğü geliştiğinde azaltılmalı ya da kesilmelidir (Sınıf B).
- Hiperfosfatemi oluşması kalsitriol ve vitamin D analog kullanımı için kontrendikasyon oluşturur (Sınıf D).
- Serum kalsiyum düzeyi normalin altına inmeye başladığında, sinakalsetin dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir (Sınıf D).

CKD-MBD Tedavi - TEMD Önerileri (devamı)

- PTH düzeyi, normalin üst sınırının iki katından daha fazla baskılanmışsa hiperparatiroidizme yönelik tedavinin dozu azaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir (Sınıf C).
- Bu hastalarda ayrıca, D vitamini eksikliği sıklığının artmasından dolayı, 25(OH) vitamin D düzeylerine bakılmalı ve normal popülasyondaki gibi replasman yapılmalıdır. Tedavi sırasında kalsiyum düzeyi takip edilmelidir (Sınıf C).
- KBY'de kemik hastalığı bulguları varsa ve/veya hasta osteoporoz açısından riskli ise ve sonuç tedavi kararını etkileyecek ise osteoporoz tanısı için kemik dansitometresi yapılabilir (Sınıf 2B).
- KBY'de osteoporoz tedavisinde bisfosfonatlar ve denosumab kullanılır. Bisfosfonat tedavisi, kreatinin klirensi <30 ml/dk ise kullanılmaz. Osteoporoz tanısı kesinleşmiş olanlara bisfosfonat dozu %50 azaltılarak verilebilir (Sınıf D).
- Adinamik kemik hastalığı varlığında bisfosfonat kullanılmamalıdır (Sınıf C).

Kaynaklar

1. Rosenberg M. Overview of chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). UpToDate (erişim Ekim 2019).
2. Qunibi WY. Overview of chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). UpToDate (erişim Nisan 2022).
3. Miller PD. Osteoporosis in patients with chronic kidney disease: Diagnosis, evaluation, and management. UpToDate (erişim Nisan 2022).
4. Vervloet MG, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease. UpToDate (erişim Nisan 2022).
5. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl. 2017;7:S1-59.
6. Santos PW, Hartle JE, Quarles LD. Calciphylaxis (calcific uremic arteriopathy). Uptodate (erişim mart 2016).
7. Quarles LD, Berkoben M. Bone biopsy and the diagnosis of renal osteodystrophy. UpToDate (erişim Nisan 2022).
8. Quarles LD, Berkoben M. Management of secondary hyperparathyroidism in adult predialysis patients with chronic kidney disease. UpToDate (erişim Nisan 2022).
9. Quarles LD, Berkoben M. Management of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. UpToDate (erişim Nisan 2022).
10. Qunibi WY. Adynamic bone disease associated with chronic kidney disease. UpToDate (erişim Nisan 2022).

Tanım

Plazma kalsiyum düzeyinin laboratuvarın belirttiği referans aralığın üst sınırını aşması hiperkalsemi olarak tanımlanır.¹

Serum kalsiyum düzeylerine göre hiperkalsemi sınıflaması:

Normal serum kalsiyumu: 8,5-10,5 mg/dl'dir.

Hafif hiperkalsemi: 10,5-12 mg/dl – (genellikle asemptomatik).

Orta hiperkalsemi: 12-15 mg/dl.

Ağır hiperkalsemi: >15 mg/dl – (hiperkalsemik kriz)

19.1 Genel Bilgi

Sağlıklı bir kişide total serum kalsiyum düzeyi 8.6-10.4 mg/dL (2.15-2.60 mmol/L; 4.3 – 5.2 mEq/L) arasındadır. Fizyolojik olarak aktif olanı iyonize kalsiyumdur.¹

Serum proteinlerindeki değişiklikler plazma total kalsiyum düzeyini etkilediğinden, hipoalbuminemi ile seyreden hastalıklarda, serum albümin düzeyi 4 gr/dL'nin altında ise düzeltilmiş kalsiyum formülü ile plazmadaki gerçek total kalsiyum miktarı hesaplanır.

Total kalsiyum değeri = bulunan kalsiyum değeri + 0.8 (4 - bulunan plazma albümin (gr/dL) değeri)

Ayrıca, bu gibi durumlarda iyonize kalsiyum düzeyine bakılması uygun olur. İyonize kalsiyum düzeyine bakılması her zaman ve her yerde mümkün olmamaktadır. Bu durumda; % proteine bağlanan kalsiyum = $0.8 \times \text{albumin (gr/L)} + 0.2 \times \text{globulin (gr/L)} + 3$ formülü ile proteine bağlanan kalsiyum miktarı hesaplandıktan sonra iyonize kalsiyum değeri saptanır.

Benzer şekilde, kan pH'ındaki değişiklikler de iyonize kalsiyum oranlarını etkiler. Her 0.1 pH artışı, iyonize kalsiyumda 0.16 mg/dL düzeyinde azalmaya yol açarken, pH'ının 0.1 düzeyinde azalmasında iyonize kalsiyumu aynı oranda artırır.¹

19.2 Hiperkalsemi Nedenleri

Hiperkalseminin en önemli nedeni primer hiperparatiroididir. Erişkinlerde prevalansı 1-7/1000 arasında değişmektedir.²⁻⁴ Özellikle 65 yaş üzerindeki bireyleri daha sıklıkla etkiler. Hastalık kadınlarda erkeklere kıyasla 2-3 kat daha fazla görülür. ABD'de yapılan geniş serili çalışmalarda, kanserli hastaların yaklaşık %2.7'sinde maligniteye bağlı hiperkalsemi görüldüğü bildirilmiştir.⁵

Tablo 1. Hiperkalsemi nedenleri⁶

Paratiroid hormon aracılıklı hastalıklar

Sporadik (adenom, hiperplazi veya karsinom)
Multipl endokrin neoplazi (MEN) MEN-1, 2A veya 4)
Tersiyer hiperparatiroidi,
Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi

Maligniteler

Humoral hiperkalsemi (parathormon related protein (PTHrP) aracılıklı)
Lokal osteolizis (sitokin, kemokin)
Maligniteli olgularda ektopik paratiroid bezinin bulunması (oldukça nadir)

Vitamin-D aracılıklı hiperkalsemiler

Granülatöz hastalıklar (sarkoidoz, Tbc, histoplazmozis, inflamatuvar barsak hastalıkları)
Vitamin-D entoksikasyonları (Vitamin -D ilaçları, metabolitleri veya analogları)

Endokrin Hastalıkları

Tirotoksikoz,
Adrenal yetmezliği,
Feokromasitoma,
VIPOMa (Verner-Morrison sendromu)

İlaçlar

Tiazid grubu diüretikler,
Lityum,
Vitamin A
Milk-alkali sendromu,
Parathormon tedavisi
Aluminyum entoksikasyonu,

Diğer nedenler

İmmobilizasyon,
Akut renal yetmezlik,
Kalsiyum, kalsitriol veya vitamin -D analogları ile tedavi edilen kronik renal yetmezlikleri,
Renal transplantasyon

Parathormon aracılıklı hiperkalsemiler: Parathormon, kalsiyum homeostazının esas düzenleyicisidir. Kemik dokusu, böbrek ve barsaklar parathormonun esas etkili olduğu hedef organlardır. Paratiroid adenomu, hiperkalseminin sıklıkla görüldüğü bir klinik durumdur.¹

Ailesel benign hipokalsürik hiperkalsemi: Kalsiyum duyarlı reseptörleri kodlayan gende inaktive edici heterozigot mutasyonlar nedeniyle oluşan ve genellikle benign seyreden kalıtsal bir hastalıktır. PHPT ile karıştırılma riski çok yüksektir.³ FHH vakalarının çoğu asemptomatiktir. Kalsiyum düzeylerinin yükselmesine rağmen PTH uygunsuz olarak normal veya hafif yükselmiştir, idrar kalsiyum atılımı PHPT ve malignite ilişkili hiperkalsemide yüksek veya normalin üst sınırına yakın olmasına rağmen, FHH'de genellikle günde 100 mg'in altındadır. PHPT ile ayırımı bu şekilde yapılır. 24 saatlik idrarda kalsiyum/kreatinin klirensi oranı <0,01 olması FHH lehinedir. Hastalarda paratiroid cerrahi endikasyonu yoktur.³ Organ komplikasyonları da tespit edilemez. Tedavi gerektirmez.

(Ca/Kr klirensi = (idrara kalsiyumu / plazma kalsiyumu) × (plazma kreatinini / idrar kreatinini))

Multipl Endokrin Neoplazi (MEN): Primer hiperparatiroidi vakalarının çoğu sporadik olmasına rağmen, %10'u MEN (tip 1 ve 2A)'in bir komponenti olarak kalıtsal da olabilir.

MEN 1; 11. kromozomun uzun kolunda yer alan (11q13) MEN 1'in geninde mutasyonla karakterizedir, hastalarının yaklaşık %95'inde primer hiperparatiroidi görülür. Bu sendrom, pankreas ve pitüiter bezdeki tümörlerle seyreder.

MEN 2A ise, medüller tiroid karsinomu ve feokromositoma ile karakterizedir, vakaların %20'sine hafif düzeyde primer hiperparatiroidi eşlik eder. MEN 2A'da 10. kromozomdaki RET protoonkogeninde mutasyon vardır. Çene tümörlü ailesel hiperparatiroidi sendromunda HRPT2 geninde germ-line mutasyon tanımlanmıştır, artmış paratiroid kanser riskiyle ilişkilidir.³

19.2.1 Parathormon Dışı Hiperkalsemiler

Parathormon related peptid protein (PTHrP), kalsitriol veya sitokinlere bağlı olarak hiperkalsemi gelişir.⁷

19.2.2 Maligniteye Bağlı Gelişen Hiperkalsemiler

Maligniteli hastaların yaklaşık %20-30'unda hiperkalsemi görülür, kötü prognozun göstergesidir. PTH düzeyinin baskılanmış olması, primer hiperparatiroidi ile ayırıcı tanısı için yarar sağlar.⁸

Malignite ilişkili hiperkalsemiler dört kategoride sınıflandırılabilir.⁹

1. **Humoral hiperkalsemide,** skuamöz hücreli (özofagus, akciğerler, serviks, vulva, baş boyun karsinomlar), renal, mesane, over ve meme karsinomları ve pankreas nöroendokrin tümörlerinden PTHrP salınımına bağlı olarak osteoklastik aktivite ile birlikte kemik rezorpsiyonu ve renal kalsiyum reabsorpsiyonu artmaktadır ve hiperkalsemi gelişir.¹⁰

2. **Osteolitik hiperkalsemide**, primer mekanizma metastatik kemik bölgesindeki aktif osteoklastların kemiği rezorbe etmesidir.
3. **D vitamini ile ilişkili hiperkalsemi**, bazı lenfoma ve over disgerminomlarında ektopik 1,25(OH)₂D₃ üretilmesiyle ilişkilidir. Malignite ilişkili hiperkalsemilerin nadir bir nedenidir.^{11,12}
4. **Ektopik PTH sekresyonu**, seyrek görülmesine karşın, kanserli hastalarda kalsiyum ile beraber serum PTH düzeyleri de yüksek ise ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Maligniteye bağlı hiperkalsemilerin tedavisinde, hiperkalsemiye neden olan malign lezyonun saptanması ve mümkün olduğu kadar lezyonun operasyon ile çıkarılması tedavinin esasını oluşturur.

19.2.3 Endokrinopatilere Bağlı Hiperkalsemi

Bazı endokrinopatilerin seyrinde de hiperkalsemi görülebilir.

1. **Tirotoksikoz**: Tirotoksikozlu olguların %20' sinde ılımlı yüksek veya üst-normal kalsiyum düzeyi, %47'sinde ise hafifçe yüksek iyonize kalsiyum düzeyi saptanır.¹ Serum kalsiyum düzeyi nadiren 11 mg/dl'nin üzerine çıkar. Serum kalsiyum düzeyinin daha fazla yükselmesi hipertiroidiye hiperparatiroidinin eşlik ettiğini düşündürmelidir. Hiperkalsiüri, hipertiroidide sık rastlanır. Serum alkalin fosfataz düzeyi yüksek, 1,25(OH)₂D₃ ise düşüktür. Hipertiroidide kalsiyumun intestinal absorpsiyonu azalmıştır, hızlı döngülü kemik hastalığına bağlı olarak osteoklastik aktivite artmıştır. Kemiğin rezorpsiyon alanı, formasyon alanına oranla daha fazladır. Hipertiroidiye özgü yapılan tedavi çoğu kez hiperkalsemi için yeterlidir.⁷
2. **Feokromositoma**: İlimli veya ciddi hiperkalsemi görülebilir. Feokromasitomada hiperkalseminin oluşum nedeni, eğer MEN'le birlikteyse hiperparatiroidiye bağlıdır, kısmen de katekolaminlerin neden olduğu kemik rezorpsiyonuna bağlı olabilir.⁹
3. **Addison hastalığı** krizinde de hemokonsantrasyon, şok veya hiperalbuminemiye bağlı olarak, serum kalsiyum düzeyinde artış görülür. Rehidrasyonun sağlanması ve glukokortikoid tedavisi ile hiperkalsemi düzelir.¹

19.2.4 İlaçlara Bağlı Hiperkalsemiler

Tiazidler: hipertansiyon tedavisinde sıklıkla kullanılan bu grup ilaçlar böbreklerden kalsiyumun geri emilimini arttırması sonucu Hipokalsiüri ve sonuçta hiperkalsemiye neden olur. Genellikle tiazid kullanan olguların yaklaşık %8'inde hiperkalsemi gelişir.^{1,13,14}

Lityum: Paratiroid bezinden parathormon üretimini direkt olarak uyarması ve böbreklerden kalsiyum geri emilimini arttırmasına bağlı olarak hiperkalsemi gelişir. Söz konusu bu etki, ilacın kesilmesi ile iyileşme göstermektedir.¹

A-Vitamini intoksikasyonlarında, nadir de olsa, hiperkalseminin geliştiği gösterilmiştir. 50000- 100000 IU/gün dozda A vitamininin uzun süre kullanılması hiperkalsemiye neden olur. Yüksek doz A vitamini kullanılmasının kemik rezorpsiyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir. Ayırıcı tanı için serum vitamin A düzeyine bakılması, iskelet sisteminde (özellikle ellerde) radyografik olarak periostal kalsifikasyonun saptanması yeterlidir.¹⁵

D Vitamini intoksikasyonu

D vitamini intoksikasyonu günde 40000 IU'den fazla D vitamini alımında ortaya çıkabilir.¹⁶

Bakılan serum 25(OH)D düzeyi bu durumda 150 ng/ml'nin üzerinde çıkar. Bu durum vitamin D'nin kesilmesiyle düzelebilmekle birlikte bazen intravenöz serum fizyolojik ve steroid verilmesini gerektirebilir.¹⁶

Milk-alkali sendromu: Aşırı süt tüketimine veya aşırı kalsiyum karbonat kullanımına bağlı olarak oluşabilir. Klasik triadı hiperkalsemi, alkaloz ve renal yetmezliktir.¹⁷

19.2.5 Diğer Nedenlere Bağlı Hiperkalsemiler

İmmobilizasyon: Çocuklarda ve genç erişkinlerde, immobilizasyonu takip eden ilk hafta veya aylar içinde, iskeletin %30'u azalır. İmmobilizasyona bağlı olarak kemik formasyonu suprese olurken, kemik rezorpsiyonunda artış sonucu iskelet sisteminde kalsiyum kaybı ile birlikte hiperkalsemi gelişir. Genellikle Parkinson hastalığı veya yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatan hastalarda yüksek oranda görülür.^{1,18}

Akut renal yetmezliği ve rabdomiyolize bağlı hiperkalsemi: Rabdomiyoliz ile birlikte seyreden akut renal yetmezlikli olgularda, muhtemelen sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak hiperkalsemi gelişebilir.^{1,18}

19.3 Klinik Değerlendirme

Hiperkalsemi saptanan olgularda, hiperkalseminin semptom ve bulgularının bulunup bulunmadığı, aile öyküsü ile birlikte hiperkalsemiye neden olabilecek (tiazid, lityum, veya vitamin-D) ilaçların kullanılıp kullanılmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Serum kalsiyum düzeyi serum albumin düzeyi birlikte değerlendirilmeli, sekonder hiperparatiroidi ekarte edilmeli ve hiperkalseminin derecesi (ılımlı, hafif veya ciddi) saptanmalıdır.

Plazma kalsiyum düzeyi 10.5-12.0 mg/dl arasında iken, olguların yarısından fazlasında semptomlar asemptomatiktir, nadiren hastalık semptom verebilir. Kalsiyum düzeyi 13 mg/dl'nin üzerine çıktığında, birçok sistemi ciddi ve olumsuz etkileyen semptom ve bulgular görülür¹⁹ (Tablo 2).

Tablo 2. Hiperkalseminin akut ve kronik semptom ve bulguları^{1,19,20}

Sistem	Akut hiperkalsemi	Kronik hiperkalsemi
Genel	Flashing, halsizlik, kilo kaybı	Halsizlik
Kardiyovasküler	PR mesafesinde uzama, QT intervalinde kısalma, bradikardi, aritmi, senkop, kardiyak aritmi.	PR mesafesinde uzama, QRS genişleme, QT mesafesinde kısalma, bradikardi, aritmi, hipertansiyon, vasküler kalsifikasyon, valvuler kalp hastalıkları
Renal	Susama, polidipsi, poliüri, nokturi, Obstruktif üropatiye bağlı renal yetmezlik, Nefrolithiasis, nefrokalsinozis	Nefrolithiasis, nefrokalsinozis kronik renal yetmezlik
Nörolojik	Letarji, konfüzyon, somnolans, stupor, Koma, hipotoni, reflekslerde azalma, Parezi, hipotoni	Demans, hafıza kaybı konsantrasyon azalması
Psikiyatrik	Depresyon, anksiyete, halusinasyon, Psikoz	İrritabilite, depresyon anksiyete
Gastrointestinal	Anoreksi, bulantı, kusma, karın ağrısı, Dispepsi, konstipasyon, pankreatit, Peptik ülser	Anoreksi, dispepsi, kabızlık pankreatit, peptik ülser
	Kas ve iskelet sistemi, kas zayıflığı, kemiklerde ağrı	Kemiklerde ağrı, kaslarda zayıflık, miyalji, Brown tümörü, osteoporoz, kondrokalsinoz, Osteitis fibrosa kistika,
Hematolojik	Anemi	Anemi

Renal sistem: Poliüri, polidipsi ve nokturi dışında sık tekrarlayan böbrek taşı, nefrokalsinozis ve hematüri ile karakterizedir. Hiperkalseminin kendisi; renal Na transportunu bozarak nefrojenik diabetes insipidusu (ADH baskılanması sonucu) taklit etmesi sonucu poliüri, polidipsi ve nokturi gibi yakınmalara neden olduğu gibi, uzun süreli hiperkalsemi nefrokalsinozise de yol açabilmektedir.^{19,20} Nefrokalsinozis, renal fonksiyonların bozulmasına ve fosfat retansiyona neden olur. Böbrek taşlarının büyük bir kısmı, kalsiyum oksalat, az bir kısmı ise kalsiyum fosfat taşıdır.^{19,20}

Kardiyovasküler sistemde hiperkalsemi, kalbin kasılması ve uyarılmasına etkili olabildiği gibi, arteriyel hipertansiyona da yol açabilir. EKG’de; QRS kompleksinde uzama, S-T segmentinde ve Q-T intervalinde kısalma ile kendini gösterir. Hiperkalseminin uzun sürdüğü durumlarda ise, kalp hızında yavaşlama, refrakter pozisyonundaki kısalmaya bağlı olarak kardiyak aritmiler veya blok, hipertansiyon, sol ventrikülde hipertrofi ve vasküler kalsifikasyon gelişebilir.²⁰

Gastrointestinal sistem ile ilişkili olarak, bulantı, kusma, iştahsızlık, peptik ulkus, dispepsi, pankreatit en sık görülenleridir. MEN-1 ‘de hiperparatiroidi kliniğine, pankreastan gastrin salgılayan tümöre bağlı olarak duodenal ülser (Zollinger-Ellison sendromu) eşlik edebilir. Hiperparatiroidi ile pankreatitlerin birlikte bulunduğu bilinmektedir. Ancak, bu birlikteliğin mekanizması bugün için belli değildir.²⁰

Kemik dokusunda ise, yaygın kemik ağrısı, proksimal kaslarda güçsüzlük, kalsiyumun yumuşak doku, eklemlerde birikmesine bağlı tendinit, kondro kalsinozis meydana gelir. Hiperparatiroidide ki kemik bulguları “osteitis fibroza sistika” ile karışabilir. Geniş serili araştırmalar, osteitis fibroza kistikanın 50 yaşından önce (%10-25) daha sık görülebildiğini ortaya koymuştur. Histolojik olarak, kemiğin Howship’s lakuna bölgesinde çok nukleuslu dev osteoklastların lokalize olmasının yanısıra, kemik iliğine fibröz dokunun yerleşmesi ile karakterizedir. Son yıllarda, hiperparatiroidinin çoğu kez erken tanısına bağlı olarak osteitis fibroza kistikanın görülme sıklığında azalma olmuştur. Kemik döngüsündeki artma, kemik mineral yoğunluğunda azalma sonucu kemik kırıklarında da artış görülür.²⁰

Nöropsikiyatrik semptomlar olarak, bedensel ve zihinsel yorgunluk, uyku bozukluğu, proksimal kaslarda güçsüzlük, KVR’de azalma ile birlikte depresyon veya anksiyete görülür. Hiperkalsemi gözde ise, keratopati ile kendini belli edebilir.²⁰

19.4 Laboratuvar Değerlendirme

Hiperkalsemi saptanmış vakalarda eş zamanlı olarak iPTH , fosfor, albümin, kreatinin, 25(OH) D, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve GFR’nin istenmesi önerilir.³

24 saatlik idrar kalsiyum miktarı <100 mg ve üriner kalsiyum klirensinin kreatinin klirensine oranı <0.01 bulunması familial hipokalsiürik hiperkalseminin tanısını desteklemektedir.³ Aile taraması ve genetik testlerin yapılması uygun olur.

24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının >400 mg/gün ve/veya üriner kalsiyum klirensinin kreatinin klirensine oranının >0.02 bulunması, primer hiperparatiroidiyi düşündürür.³

Hiperkalsemili bir olguda serum iPTH düzeyi düşük saptandığında, serum ve idrar protein elektroforezinin yanısıra PTHrP düzeyine bakılması, akciğer, karın ve iskelet sisteminin görüntülenmesi gerekir.³

Görüntüleme de malignite saptanan olguların bir kısmında PTHrP düzeyi yüksek bulunabilir. Akciğer, deri, serviks, meme ve böbrek kanserlerinde PTHrP düzeyi yükselir. Protein elektroforezinde monoklonal komponentin artması multipl miyelomu destekler.³

19.5 Tedavi

Hiperkalseminin etiolojisinin saptanması, tedavinin ilk basamağını oluşturur.

Hafif-orta şiddetli hiperkalsemi tedavisi:

Nedeni bulunmamış, opere edilemeyen veya istemeyen hastalar için.³

- Yeterli sıvı almaları ve
- Tiyazid benzeri kalsiyum düzeyini arttırabilen ilaçlardan uzak kalmaları önerilir.
- Kalsimimetik ilaç olan "sinakalset" in hem sporadik hem de familial hiperparatiroidili olgularda serum kalsiyum düzeyini etkin bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır. Ancak, ilacın kalsiyum düzeyini azaltma dışında hiperparatiroidinin hiperkalsiüri veya kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki olumsuz etkilerini iyileştirici özelliği yoktur^{21,22} Sinakalset, 30-120 mg/gün dozlarla iyi tolere edilir. Bulantı ve baş ağrısı, ilacın önemli bir yan etkisini oluşturur.^{21,22}

EMA 2008, FDA ise 2011 yılında sinakalset primer hiperparatiroidinin tedavisinde kullanılmasına onay vermiştir. FDA, primer hiperparatiroidiye bağlı ciddi hiperkalsemisi bulunan ancak paratiroidektomi operasyonu yapılmayan olgularda da sinakalset kullanımına onay vermiştir.¹

Şiddetli hiperkalsemi/hiperkalsemik kriz tedavisi: Serum kalsiyum düzeyinin 14 mg/dl'nin üzerinde olduğu olguların hastaneye yatırılarak etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekir.¹

Rehidrasyon tedavisi: Ciddi hiperkalsemili olguların büyük bir kısmı dehidretdir. Bu nedenle tedavinin esasını hastanın hidrasyonu ve intravenöz (i.v.) olarak izotonik tuzlu su (%0.09 NaCl) infüzyonu ile, normale getirilmezi oluşturur.¹

Hidrasyonu sağlamak: Günlük 3-4 litre /gün %0.9 NaCl infüzyonu veya 1-2 lt %0.09 NaCl'nin hızlı verilmesi; daha sonra 200-250 ml/saatte gidecek şekilde uygulanması ile üriner kalsiyum atılımında artma (100-300 mg/gün), serum Ca⁺⁺ düzeyinde %1.6-2.5 mg/dl'lik bir azalma sağlanır.¹

Saatlik 250-500 cc idrar çıkışının sağlanması, idame sıvı replasmanının yeterliliği için karar verdiricidir. Tedavi sırasında, hastanın kardiyolojik durumu ile çıkardığı

idrar miktarına dikkat edilmelidir. Bu nedenle, kardiyak veya renal yetmezlikli hastalar sıvı replasmanı yapılırken dikkatli izlenmelidir ve gereğinde sıvı replasmanı daha yavaş uygulanmalıdır.¹

Tek başına Hidrasyon tedavisi ile normokalseminin sağlanması oldukça zordur. Tedavi sırasında olguların turgor ve tonusu yanı sıra kan basıncının yakından izlenmesi gerekir. Rehidrasyon sağlandıktan sonra, diüretik (furasemid veya ethacrinic asit) tedavisi ile, hiperkalsiüri sağlanır.

Diüretik tedavisi: Loop diüretikler (furasemid) Ca'un renal atılımını arttırdıkları için hiperkalseminin tedavisinde kullanılır. Çoğu kez 4-6 saat arayla 20-40 mg furasemid i.v. olarak uygulanır. Diüretik tedavisi yapılmadan önce hastaların öncelikli olarak rehydrate edilmesi gerekir. Aksi halde hiperkalsemide artış olur. Ciddi hiperkalsemilerin tedavisi için rehidrasyon ve diüretik kombinasyonu yetersiz kaldığından, ilave tedavilere gereksinim vardır. hiperkalsemili olgularda loop diüretiklerinin sınırlı etkisinin olduğu ileri sürülmektedir.¹

Antiosteoklastik tedavisi: Mümkün olduğu kadar erken başlanılmalıdır ve rehidrasyon diüretik tedavi ile birlikte başlanmasında yarar vardır.

a. Bifosfonatlar: Ciddi hiperkalsemide osteoklastik aktivitenin artışına bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe eden güçlü antirezorptif ilaçlardır.¹ Pamidronat ve zoledranik asitin maligniteye sekonder hiperkalseminin tedavisinde kullanılması endikedir.^{1,3}

Pamidronat: Güçlü, ikinci jenerasyon bifosfonattır. Hiperkalseminin akut tedavisinde, 90 mg i.v. olarak uygulandığında, olguların yaklaşık %70'inde serum kalsiyum düzeyi kontrol altına alınır. İlk dozdan sonraki 24-48 saat içinde serum kalsiyum düzeylerinde azalma başlar ve bu etki birkaç hafta devam eder. Serum kalsiyum 14 mg/dl'nin üzerinde ise; 90 mg pamidronat 24 saatte infüzyon (250 mLt %5 dextrose içinde) şeklinde uygulanır.^{23,24}

Etkisinin başlaması, ilk 1-2 günde serum kalsiyum düzeyinde düşme başlar, 2-3. günlerde normal düzeye iner, "normokalsemik etkisi 4-8 hafta sürer".²³

Yan etkisi: ateş yükselmesi, lökopeni, hipofosfatemi ve miyaljidir. Pamidronat; böbrek yetmezlikli olgularda düşük dozlarda uygulanmalıdır.

Zoledronik asit: Üçüncü nesil bifosfonatlardandır. İkinci nesil bifosfonatlara göre daha potent antirezorptif etkisinin olması nedeniyle, hiperkalsemiyi düzeltici etkisi birkaç dakikada ortaya çıkar.^{1,25} 4 mg 100 mL izotonik NaCl içinde yeterli hidrasyon sağlandıktan sonra, 15 dakika içinde i.v. olarak uygulanır. Olguların yaklaşık %80-100'ünde üç günden daha kısa süre içinde serum kalsiyum düzeyinde normalizasyon sağlanır.^{1,25}

Yan etkisi: Geçici ateş, miyalji ve enjeksiyon yerinde reaksiyondur. Kreatinin klirensi <30 ml/dk'da kullanılması kontrendikedir.

İbandronat: Renal toksitesisi az olan bir ilaçtır. EMA tarafından malign hiperkalseminin tedavisinde kullanılması onanmıştır.¹

b. Kalsitonin tedavisi: Hiperkalsemi tedavisinde etkisi çok hızlı başlar ve yan etkileri azdır.¹ Bu olumlu etkilerine karşın, hipokalsemi yapıcı etkisi zayıftır ve kısa sürelidir. Önerilen tedavi dozu; 6-8 saat arayla 6–8 IU/ kg SC veya IM uygulanmasıdır. IM uygulama; genellikle ciddi dehidratasyonu olan ve periferal dokularda absorpsiyon eksikliği bulunan olgularda önerilmez. Yaşamı tehdit eden hiperkalsemili olgularda veya operasyon öncesi dönemde 1-3 gün kullanılması ile hiperkalsemide hızlı ve geçici bir azalma sağlanır.¹ Ancak, serum kalsiyum düzeyini azaltıcı etkisinde, tedavinin 3. gününden sonra direnç gelişmesine bağlı olarak azalma gelişir. Bu nedenle, diğer ilaçların etkisi ortaya çıkıncaya kadar kalsitonin kısa süreli kullanılması uygundur.

c. Denosumab: Malign hiperkalsemili olgularda 120 mg 1.-8.-15. ve 29. günlerde SC olarak kullanılır.^{1,26,27} Tedavinin ilk on gününde serum kalsiyum düzeyinde %64'lük azalma sağlanır.¹ Denosumab, RANKL'ye karşı geliştirilen bir monoklonal antikordur. RANKL'nin inhibe edilmesi osteoklastik aktiviteyi baskılamaktadır. 2006-2009 yılları arasında, 18 yaşından büyük, kemik metastazı olmayan, en az bir tür hormonal tedaviye yanıtızsız, organ fonksiyonları yeterli olan prostat kanserli hastalarla, denosumab ile zolendronik asit karşılaştırılarak yapılmış olan bir faz 3 çalışmada, denosumabın zolendronik aside göre ilk iskelet ilişkili olay gelişene kadar ki süreyi daha fazla uzattığı bulunmuştur. Ayrıca, kemik döngüsü belirteçlerinin düzeyinde daha fazla azalma sağlamıştır. Nitekim EMA (European Medicines Agency) 60 mg, subkütan, altı ayda bir yapılan denosumabı prostat kanseri için onaylamıştır.^{26,27}

Glukokortikoid tedavisi: Malignite, sarkoidoz veya lenfoma gibi granülatöz hastalarda etkin olan bir ilaçtır.²⁸ Farmakolojik dozlarda glukokortikoidler, renal kalsiyum atılımını artırır, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltır, kemiklerdeki kalsiyum dengesini ise olumsuz olarak etkiler. Primer hiperparatiroidili ve normal bireylerde glukokortikoid kullanılması ile serum kalsiyum düzeyi değişmemektedir. Glukokortikoid tedavi; multipl miyelom, lösemi, Hodgkin's ve/veya diğer lenfoma ve kanserlere bağlı oluşan hiperkalsemiler için endikedir. Hidrokortizon 200-300 mg/gün i.v. veya metilprednisolon 20-40 mg/gün dozlarında hiperkalsemi bulguları kaybolana kadar devam edilir.

Diyaliz: Hemodiyaliz, kalsiyumun hızlı şekilde düşürülmesini sağlayan diğer bir tedavi seçeneğidir. Özellikle şiddetli hiperkalsemi bulguları (koma, ciddi artimiler vb.), kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hidrasyonun uygun olmadığı diğer durumlarda önerilmektedir.²⁹

Periton diyalizi veya hemodiyalizinin her ikisi de etkindir. Periton diyalizi ile ilk 24-48 saat içinde serum kalsiyum düzeyinde belirgin azalma olur. Düşük kalsiyum veya sıfır (0) kalsiyum diyalizati kullanılarak uygulandığında, serum kalsiyum düzeyini dramatik olarak düşürür.²⁹

Hiperkalsemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hiperkalsemik bir hastanın değerlendirilmesinde: PTH, P, 25(OH)D düzeyi istenmelidir (Sınıf A).
- Hiperkalseminin nedeni ve derecesine göre tedavi şekline karar verilir (Sınıf A).
- Serum kalsiyum düzeyleri >14 mg/dl olanlar acil tedavi edilmelidir (Sınıf A).
- Familial hipokalsürik hiperkalsemide tedaviye gerek yoktur (Sınıf A).
- Ana tedavi şekli güçlü diürez ve sıvı replasmanıdır. Gerekli hallerde i.v. bisfosfonat kullanılabilir (Sınıf A).
- D vitamini entoksikasyonu ve granümatöz hastalıklarda steroid verilebilir.

Kaynaklar

1. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, consultant, Cipriani C, The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;350:h2723.
2. Potts JT Jr, Jüppner H. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser S, eds. *Harrison's principles of interna medicine*. 18th ed. McGraw-Hill, 2012:3096-120.
3. Bandeira F, Griz F, Chaves N, Crispim N, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Maria L, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – A scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57/6:406-424
4. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, et al. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol* 2009;71:485-93.
5. Gastanaga V, Jain R, Pirolli M, et al. Prevalence of hypercalcemia of malignancy in the United States. Projection methods using oncology electronic health records. *Eur J Cancer* 2013;49:S302-3.
6. Minisola S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Acute management of hypercalcemia. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine M, Marcocci C, Silverberg SJ, Potts J, eds. *Parathyroids, basic and clinical concepts*. 3rd ed. Academic Press, 2014:617-29.
7. Horwitz MJ, Hodak SP, Stewart AF. Non-parathyroid hypercalcemia. In: Rosen CJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 8th ed. Wiley- Blackwell, 2013:562-71.
8. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373- 379.
9. Srirajaskanthan R, McStay M, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Parathyroid hormone-related peptide-secreting pancreatic neuroendocrine tumours: case serie and literature review. *Neuroendocrinology* 2008;89:48-55.
10. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, et al. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3607-18.
11. Minisola S, Romagnoli E, Scillitani A, et al. Hypovitaminosis D in primary hyperparathyroidism: to treat or not to treat? That is the question. *J Endocrinol Invest* 2014;37:413-4.

12. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, et al. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med* 2007;120:911.e9-15.
13. Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol* 2011;31:535-41.
14. Kohut B, Rossat J, Raffoul W, et al. Hypercalcaemia and acute renal failure after major burns: An under-diagnosed condition. *Burns* 2010;36:360-6.
15. Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 191-201.
16. Gupta AK, Jamwal V, Malhotra P. Hypervitaminosis D and Systemic Manifestations: A Comprehensive Review. *JIMSA* 2014; 27: 236-237.
17. Arnold J, Felsenfeld, Barton S. Milk Alkali Syndrome and the Dynamics of Calcium Homeostasis *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 641- 654.
18. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, et al. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005;20:1598-603.
19. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones* 2009;8:83-95.
20. 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.
21. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3561-9.
22. Schwarz P, Body JJ, Cap J, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2014;171:727-35.
23. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144-52.
24. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer* 1995;72:1289-93.
25. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.
26. Fizazi K. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-22.
27. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3144-52.
28. Adams JS, Hewison M. Hypercalcemia caused by granulomaforming disorders. 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 200-202.
29. Wang CC, Chen YC, Shiang JC, Lin SH, Chu P, Wu CC. Hypercalcemic crisis successfully treated with prompt calcium-free hemodialysis. *Am J Emerg Med*. 2009; 27: 1-3.

Tanım

Serum Ca düzeyinin normal sınırların altına düşmesine hipokalsemi denir. Normal total serum kalsiyum (Ca) düzeyi 8.5-10.5 mg/dl (2.12- 2.62 mmol/l), iyonize Ca düzeyi ise 4.65-5.25mg/dl (1.16-1.31 mmol/L) arasında değişir. Ca düzeyi bu değerlerin altında ise hipokalsemi tanısı konulur.¹

20.1 Klinik Değerlendirme

Hipokalsemi nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hipokalsemiyi değerlendirirken en önemli noktalardan bir tanıyı doğrulamak için ölçümü tekrar etmektir. Ayrıca Ca plazmada proteinlere, temel olarak albümine bağlı bulunduğu için albümin düzeyindeki değişimler, plazma düzeyini etkiler. Bu nedenle serum albümin düzeyinin eş zamanlı değerlendirilmesi ve albümin düzeyine göre düzeltilmiş Ca değerinin hesaplanması gerekir.^{2,3}

Magnezyum yetersizliği: Magnezyum eksikliğinde paratiroid bezi fonksiyonları ve PTH salınımı geri dönüşümlü değişikliğe uğrar. İlimli 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.

20.2 Klinik Bulgular

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

Tablo 1. Hipokalsemi nedenleri

Paratiroid gland ya da PTH yokluğu	
Kongenital	İnfiltratif hastalıklar
DiGeorge sendromu	Hemokromatozis
X'le geçen ya da otosomal hipoparatiroidizm	Solunumsal alkaloz
Poliglandüler otoimmün sendrom Tip 1	Kalsiyum sensor aktive edici mutasyon
PTH gen mutasyonu	Hipomagnezemi
Postcerrahi hipoparatiroidizm	Psödohipoparatiroidizm
Yüksek doz radyasyon	
Vitamin D-ilişkili bozukluklar	
Vitamin D yetersizliği	Azalmış 25-hidroksilasyon
Diyette yetersizlik	Karaciğer hastalıkları
Malabsorbsiyon	İzoniazid
Hızlanmış kayıp	Azalmış 1 α hidroksilasyon
Enterohepatik resirkülasyonda zayıflama	Böbrek yetmezliği
Antikonvülzan tedavi	Vitamin D bağlı raşitizm Tip 1
Hedef organ direnci	Onkojenik osteomalazi
Diğer Nedenler	
İskelete aşırı birikim	Sepsis
Osteoblastik malignite	Neonatal hipokalsemi
Aç kemik sendromu	Prematurite
Şelasyon	Asfiksi
Fosfat infüzyonu	Diyabetik anne
Sitratlı kan ürünleri infüzyonu	Hiperparatiroidizmlili anne
EDTA içeren kontrast madde infüzyonu	HIV enfeksiyonu
Fluor	İlaçlar
Kritik hastalıklar	Hipomagnezemi
Pankreatit	Yoğun bakım ünite hastaları
Toksik şok sendromu	

Nöromusküler belirtiler: Yorgunluk, anksiyete, hafızada zayıf ama, depresyon sıkıdır, irritabilite, 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 karpopedal 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 irritabilite artışıını gösterir. Trousseau belirtisi ön kolda sistolik basıncın tansiyon aleti ile 3 dakika üzerinde tutulmasıyla pozitif de çıkabilir. Trousseau belirtisi Chvostek belirtisinden daha spesifiktir. Serum kalsiyum 7-9 mg/dl'de latent tetani ortaya çıkar.

Frontal lob ve bazal ganglion kalsifikasyonu hipoparatiroidizmin tüm formlarında olur. Rutin incelemeler intraserebral kalsifikasyonu gösteremez ise, BT yararlıdır.

Nadiren bazal kalsifikasyon Parkinson ya da koreoatetoik hareketlerle birlikte. Fenotiazinlere distonik reaksiyon prevalansı, hipoparatiroid hastalarda hayli yüksektir. Psödötümör serebri, papil ödemi, konfüzyon, organik beyin sendromu hipokalseminin diğer bulgularıdır.

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

Göz Bulguları: Kronik hipokalsemide hipokalsemi süre ve şiddetine paralel olarak sub- kapsüler katarakt yaygındır. Lenste iyon birikimi katarakt nedenidir. Tedavi ile katarakt progresyonu geri döner.

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

20.3 Laboratuvar Değerlendirme

Hipokalsemi varlığında, fosfor, PTH, 25(OH) D vitamini, kreatinin, albümin düzeyleri birlikte değerlendirilmelidir.

20.4 Hipokalseminin Ayırıcı Tanısı

Hipokalsemi diğer nedenler araştırılırken bulundu ise, serum proteinlerine bakılmalı ve iyonize kalsiyum değerlendirilmelidir. Hipoalbüminemide total serum kalsiyum düşük, iyonize kalsiyum düzeyleri normaldir, iyonize kalsiyum doğrudan hesaplanabilir ya da hipoalbümineminin etkisi aşağıdaki şekilde kabaca düzeltilebilir.¹

Düzeltilmiş serum kalsiyum= ölçülen serum kalsiyum + (0.8) (4 - ölçülen serum albümin).

Akut kalsiyum değişikliklerinde, hiperventilasyon sendromu (respiratuvar alkaloz), masif kan transfüzyonu (sitrata), rabdomyolize neden olan travma, kemoterapi sonu tümör lizis sendromu, i.v. infüzyon ya da lavmanla fosfat verilmesi akla gelmelidir. Reversibl hipoparatiroidizm, hipomagnezemi ile sıklıkla birlikte. Steatore, karaciğer hastalıkları, ya da böbrek yetersizliği, vitamin D metabolizma bozukluğunu gösterir. Pratikte hipokalsemi, hiperfosfatemi, PTH yükselmesi ve AHO ile birlikte ya da tek başına D vitamini metabolitlerinin normal olması PTH'ya direnci gösterir.³⁻⁵

20.5 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.^{1,6}

Ciddi hipokalsemide serum kalsiyumu ilk tedavi ayında 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, idrar kalsiyum ölçümü nefrolitiazisten sakınmak için de yararlıdır. Tedaviden sonra 1-3 ay arasında bu parametreler kontrol edilmelidir.⁷

20.6 Akut Hipokalsemi Tedavisi

Tetani, laringospazm ya da konvulsiyon varsa acil tedavi edilmelidir. Kalsiyum glukonat ya da kalsiyum klorür şeklinde irritan olduğu için dilüe ederek verilmelidir, infüzyon hızı dakikada 10 mL'yi aşmamalıdır. Hızlı verilirse kardiyak arrest gelişir, %10'luk kalsiyum glukonatin 10 mL'si yaklaşık 93 mg, kalsiyum klorürün ise 272 mg elementer kalsiyum sağlar, infüzyona belirtiler kayboluncaya kadar ya da serum kalsiyum düzeyi 7 mg/dL üzerine çıkıncaya kadar yavaş olarak devam edilir. Ciddi hipokalsemide 10 dakika içerisinde 200 mg elementer kalsiyum verilebilir. Oral tedavi etkili oluncaya kadar 400-1000 mg/24 saat dozunda olacak şekilde kalsiyum infüzyonu yapılabilir. Elementer kalsiyum (10-15 mg/kg) 6-8 saat üzerinde infüze edilmeli, serum kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Digital kullananlarda dikkatli verilir. Akut hipokalsemide aynı zamanda oral kalsiyum ve kısa etkili D vitamini başlanmalıdır.^{1,8,9}

20.7 Kronik Hipokalsemi Tedavisi

Hedef, kalsiyum düzeylerini 8.5-9.5 mg/dL civarında tutmak, idrar kalsiyum atılımının 400 mg/gün'ün altında olmasını sağlamaktır. Daha düşük düzeylerde, hiperfosfatemiye bağlı katarakt eğilimi ortaya çıkar. Kronik hipokalsemide oral kalsiyum tuzları verilir. Kalsiyum karbonat tercih edilmelidir, %40 elementer kalsiyum içerir, en ucuzdur. Kalsiyum glukonat %9, kalsiyum laktat %13, kalsiyum sitrat %21, trikalsiyum fosfat ise %39 elementer kalsiyum içerir. Ama yeterli emilim için asidifikasyon gerekir. Aklorhidride ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eden ilaç kullanımında önemlidir. Kalsiyum karbonat 1 gr ya da daha az bölünmüş dozlarda gıda ile, narenciye içeren içeceklerle verilirse maksimal absorpsiyon sağlar. Görece yüksek doz kalsiyum tuzları (1500-3000 mg/gün'lük elementer kalsiyum tedavisi) önerilir.¹⁰⁻¹²

20.8 Vitamin D ve Metabolitleri ile Tedavi

Oral kalsiyum tedavisi, hipokalsemi semptomlarını hafifletir. Buna karşın, birçok hastada D vitamini ya da metabolitleri ile tedavi gerekir.¹

25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır.

Yükleme olarak 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. Tedaviye başlandıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşılamamışsa ek

doz verilebilir. Serum seviyesi 30 ng/ml altında kalanlarda gastrointestinal emilim problemleri veya tedavi uyumsuzluğu düşünülmelidir. Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikoid, antiepileptik) kullananlarda yüklenme ve idame dozu 2-3 kat olmalıdır (8 hafta 100000 IU/hafta ardından 3000-6000 IU idame). 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesine gerek yoktur, idame doz ile (1500-2000 IU vitamin D) tedaviye başlanılır.^{13,14}

Böbrek hasarı gibi 1α hidroksilaz eksikliğinde, hipoparatiroidizm (PTH direnci), ya da vitamin D-bağımlı raşitizmde kalsitriol 0.25-1 µg/gün ya da dihidrotaşisterol (AT 10) 0.2-1 mg/gün verilebilir.^{2,3,4}

Kalsitriol ve 1α -(OH)D hızlı etkilidir ve ilaç kesilince etkisi daha çabuk azalır. Dihidrotaşisterol PTH etkisi olmayan hastalarda da aktiftir, maliyeti düşüktür. Dezavantajı plazma düzeylerinin ölçülmemesidir. Kalsitriol ve alfa-kalsidiolun 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.^{2,3,4}

D vitamini toksisitesinden sakınmak için, kalsiyum düzeyi monitorize edilmeli ve tedavi bireyselleştirilmelidir. Serum kalsiyum, idrar kalsiyum ve serum kreatinin düzeyleri sıklıkla ölçülmelidir. Asemptomatik hiperkalsiüri ile erken toksisite tanımlanabilir. Daha ciddi vitamin D intoksikasyonu semptomatik ve asemptomatik hiperkalsemi ile birlikte. Toksikite sırasında renal fonksiyonlar bozulabilir ve tekrarlayan vitamin D toksisitesi progresif renal yetersizliğe neden olur. Hiperkalsemi olursa, vitamin D ve kalsiyum kesilmelidir.^{2,3,4}

Hipokalsemi ile hipomagnezemi varsa magnezyum verilmelidir; i.v. 100 mEq 24 saatin üzerinde verilmelidir. Parantral magnezyumun büyük kısmı idrarla atıldığı için vücut depolarını yenilemek için oral magnezyum preparatları kullanılır. Böbrek hasarında magnezyum dozları azaltılmalıdır.^{9,11,15}

20.9 Komplikasyon

En sık komplikasyon yetersiz tedavi ya da aşırı tedavidir. Hiperkalsemide böbrek taşları gelişebilir. Altı ayda bir idrarda kalsiyum kontrolü yapılmalıdır, idrarı dilüe etmek için özellikle yatarken de aşırı sıvı alınmalıdır.¹

20.10 Diğer İlaçların Etkisi

Tiazid diüretikler renal kalsiyum reabsorpsiyonunun arttırır ve vitamin D ve kalsiyum alanlarda hiperkalsemiyi presipite edebilir. Hafif hipoparatiroidizimli hastalarda sodyum kısıtlaması ile uzun etkili tiazid diüretik total ve iyonize serum kalsiyum düzeylerini arttırır. Fosfat bağlayan antiasitler serum fosfat düzeyini azaltır; hipoparatiroidizimli hastalarda kullanılır; çünkü renal fosfat klirensi arttıkça serum kalsiyum düzeyleri de artar.^{9,10,11,16}

Hipokalsemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hipokalsemiyi değerlendirirken en önemli noktalardan bir tanıyı doğrulamak için ölçümü tekrar etmektir (Sınıf D).
- Serum albümin düzeyinin eş zamanlı değerlendirilmesi ve albümin düzeyine göre düzeltilmiş Ca değerinin hesaplanmasıdır (Sınıf D).
- Hipokalsemi varlığında fosfor, PTH, 25(OH)D, kreatinin düzeyleri birlikte değerlendirilmelidir (Sınıf D).
- Semptomatik olan, EKG'de QT uzaması saptanan, asemptomatik olsa bile Ca düzeyi akut olarak 7.5 mg/dL'nin altına düşen ve oral Ca tedavisi aldığı halde semptomları düzelmeyen hastalarda i.v. Ca verilmesi önerilmektedir (Sınıf D).
- Hafif semptomları olan ve Ca düzeyi 7.5 mg/dL'den yüksek olan hastalarda ise tedavide oral formlar önerilir (Sınıf D).
- Ayrıca, nedene göre tedavi planlanmalıdır (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008;336:1298
2. 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.
3. Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of Mineral Metabolism. In:Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Saunders, Philadelphia:2008; 1241-9.
4. Shoback D, Marcus R, Bikle D. Metabolic bone disease. in: Greenspan FS, Gardner DG, eds. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York 2004;324-30.
5. Hannan FM, Thakker RV, Investigating hypocalcemia. *BMJ* 2013; 346:2213
6. Thakker R. Hypocalcemia:pathogenesis, differential diagnosis, and management. In primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, American Society of Bone and Mineral Research 2006;6:213.
7. Shoback D. Hypocalcemia: definition, etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. In: primer on the metabolic bone diseases and disorder of mineral metabolism. 7th, Rosen CJ.(ed). American Society for Bone and Mineral Research, Hoboken NJ 2008
8. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.*1993;22:363
9. Murphy E, Williams GR. Hypocalcaemia. *Medicine* 2009;37(9):465-8.
10. Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009;19(9):967-73.
11. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359(4):391-403.
12. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CY. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988;3(3):253-58.
13. Ross, A.C., Manson, J.E., Abrams, S.A., Aloia, J.F., Brannon, P.M., Clinton, S.K., Durazo-Arvizu, R.A., Gallagher, J.C., Gallo, R.L., Jones, G., Kovacs, C.S., Magne, S.T., Rosen, C.J., and Shapses, S.A. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine. What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 53-58.
14. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., and Weaver, C.M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 1911-30.
15. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *Endocrinologist* 1996;6(1):10-8.
16. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):330

Tanım

Serum normal magnezyum (mg) düzeyinin <1.7 mg/dl olması hipomagnezemi olarak tanımlanır. Serum magnezyum normal aralığı $1,7 - 2,4$ mg/dl'dir.

Hipomagnezemi derecelendirmesi:

Hafif hipomagnezemi: serum Mg düzeyi $1,2 - 1,7$ mg/dl

Ağır hipomagnezemi: serum Mg düzeyi $<1,2$ mg/dl

21.1 Hipomagnezemi Nedenleri

Gastrointestinal: Malabsorbsiyon sendromları, barsak rezeksiyonu, kısa barsak sendromu, kronik diyare veya uzun süreli laksatif kullanımı, malnütrisyon, akut pankreatit¹⁻⁴, uzun süreli proton pompa inhibitörlerinin kullanılması.⁴⁻⁶

Renal: Kronik alkolizm, renal obstrüksiyon ya da renal transplantasyon sonrası diürezin artması, akut tübüler nekrozun poliürik fazı, hiperkalsemi⁷⁻¹¹, konjenital renal magnezyum kaybettiren sendromlar (Gittelman sendromu, Bartter sendromu, ailesel hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisli hipomagnezemi).¹²⁻¹⁷

İlaçlar: Tiazid, loop diüretikleri, aminoglikozidler, amfoterisin B, siklosporin, alkol, sisplatin, pentamidin, epidermal growth faktör reseptörlerini hedef alan antikorlar (setüksimab, panitumumab, matuzumab), uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı.¹⁸⁻²⁰

Endokrin ve metabolik hastalıklar: Primer veya sekonder hiperaldosteronizm, hipertiroidizm, diabetes mellitus, hiperkalsemi, metabolik asidoz.²¹

21.2 Klinik Değerlendirme

Serum Mg düzeyi $1,2$ mg/dl'nin altına düşüncüye kadar olgular asemptomatik olabilir. Hipomagnezemiye, hipokalsemi²² ve/veya hipokalemi de eşlik edebilir.²³

Çarpıntı, halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, çabuk yorulma, kaslarda kramp (tetani) veya tremor ya da zayıflık, derin tendon reflekslerinde artış görülebilir. Şiddetli

magnezyum eksikliğinde (serum Mg<1,0 mg/dl) olgularda ise, vertigo, disoryan tasyon, ataksi, depresyon, psikoz, letarji ve tetani, bronkospazm, solunum güçlüğü izlenebilir.²⁴⁻³¹

21.3 Laboratuvar Değerlendirme

Serum Mg düzeylerindeki azalma hipomagnezeminin tanısı için spesifiktir; ancak sensitif değildir çünkü intrasellüler magnezyum düzeylerinde azalma olmasına karşın serum Mg düzeyleri normal sınırlarda bulunabilir.³²⁻³⁴

Hipomagnezemili hastalarda serum Mg düzeyi ile birlikte, serum kalsiyum, potasyum ve fosfor düzeylerinin de ölçülmesi gereklidir. Belirli bir sebep bulunamamışsa idrarla magnezyum atılımında artış açısından değerlendirilmelidir.

Hipomagnezemide Serum PTH düzeyleri normal artmış veya azalmış olabilir ve bu nedenle Ca ve P düzeylerinde değişiklik olabilir. Hafif hipomagnezemili olgularda serum PTH düzeyinde artış, buna karşın ciddi vakalarda azalma görülür.³⁵⁻⁴⁰

EKG'de; QT ve/veya PR intervalinde uzama, ORS'de genişleme, ST'de çökme izlenebilir.³¹⁻⁴¹

21.4 Tedavi

Hafif magnezyum düşüklükleri veya asemptomatik olgular diyet ve peroral magnezyum ile tedavi edilebilir.

Ağır hipomagnezemili veya semptomatik olgularda tedavi parenteral olarak yapılır.

Magnezyum tedavisine başlanılmadan önce hastanın böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir.

Hipomagnezemi, potasyum veya kalsiyum eksikliği ile birlikte olduğu durumlarda yeterli magnezyum replasmanı yapılmadan potasyum veya kalsiyum eksikliğine ilişkin belirtiler düzeltilemez.⁴²⁻⁴⁵

21.5 Peroral Magnezyum Tedavisi

Oral magnezyum tuzları (MgCl₂, MgO veya Mg(OH)₂) iki doz halinde 40-60 mEq/gün (480-720 mg/gün) verilmesi yeterlidir.

Malabsorbsiyonlu veya üriner magnezyum kaybının devamlı ve fazla olduğu durumlarda magnezyum replasman tedavisine sürekli olarak devam edilmesi önerilir.

Kronik böbrek yetmezlikli olgularda Mg'un absorpsiyonunda da bozukluk olacağı için, oral magnezyum ile birlikte aktif D-vitaminini kullanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Parenteral magnezyum tedavisi: Renal fonksiyonları normal olan ciddi hipomagnezemili erişkin olgularda kullanılmalıdır, %50'lik MgSO₄, serum fizyolojik veya dekstroz içinde, intravenöz (i.v.) 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, %50'lik 2 mL MgSO₄ 8 mEq; 1 gram MgCl ise 10 mEq magnezyum içermektedir.

Tetani, nöbet ve aritmi ile seyreden acil durumlarda 10-20 mEq MgSO₄ bolus tarzında birkaç dakika içinde i.v. 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 hipermagnezeminin oluşması da önlenmiş olur. Ancak renal yetmezlikli olgularda, idrar ile atılan magnezyum miktarının yeterli olmaması nedeniyle, hipermagnezeminin gelişmemesi için serum Mg düzeylerinin sık aralıklarla izlenmesi gerekir. Mg düzeyleri normale gelene kadar günlük düzey kontrolü yapılmalıdır.³⁴

Ağrı ve izlemde zorluk nedeni ile MgSO₄'ün intramusküler olarak kullanılması önerilmez.

21.6 Tedavi Etkinliğini Değerlendirilmesi

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için, tedavi sırasında günlük idrarla atılan magnezyum düzeylerinin yakından izlenmesi önerilmektedir.

Serbest SO₄ iyonları, kalsiyumun idrar ile atılımını arttırdığı için, özellikle hipokalsemik olgularda Mg SO₄ yerine magnezyum klorid veya magnezyum glukonat formlarının i.v. olarak kullanılması daha uygun olabilir.

Hipomagnezemili olgularda Mg tedavisine ilaveten kalsiyum, fosfor ve potasyumun da eklenmesi gerekebilir. Hipomagnezemi, vitamin D eksikliği ile birliktelik gösterebilir. Vitamin D eksikliği için genellikle 25 (OH) D verilmesi yeterlidir. Hipomagnezemi kötüleştirebileceği için tedavide 1,25 (OH)₂ D kullanılması önerilmez.

21.6.1 Magnezyum Sülfat Tedavisinin Yan Etkileri

Yüksek dozlarda magnezyum replasmanına bağlı olarak diyare gelişebilir; çoğu kez önemsizdir. Magnezyum glukonatın (1 gram magnezyum glukonat, 58 mg Mg içerir) diyare yapıcı etkisi daha azdır.

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 refleksi kaybı, solunum depresyonu, kardiyak aritmi ve/veya arrest görülebilir.^{24,46}

21.6.2 Magnezyum Sülfat Tedavisinin Kontrendike Olduğu Durumlar

Kalp bloğu, böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <20 ml/dk), anüri, myastenia gravis, magnezyum sülfata aşırı duyarlılık, ağır solunum depresyonu, ağır hipotansiyonlu ve hipokalemik olgularda kullanılmamalıdır.

21.6.3 Magnezyum Sülfat ve Sık Kullanılan İlaçlar İle Etkileşimleri

İntravenöz kalsiyum uygulaması magnezyumun etkisini antagonize etmektedir, MgSO₄, merkezi sinir sistemi depresanlarının etkisini arttırabilir, Digital kullanan hastalarda⁴⁷, özellikle kalsiyum içeren ilaçlar ile birlikte magnezyum verildiğinde kalp bloğu gelişme riskinde artış olur. Nifedipin ile birlikte kullanıldığında ağır hipotansiyona neden olabilir.

Hipomagnezemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hipomagnezemi değerlendirilirken serum Mg düzeyi ile birlikte, serum, kalsiyum, potasyum ve fosfor düzeylerinin de ölçülmesi gereklidir (Sınıf A).
- Hafif magnezyum düşüklükleri veya asemptomatik hipomagnezemili olgular diyet ve peroral magnezyum ile tedavi edilebilir (Sınıf A).
- Ağır hipomagnezemili veya semptomatik olgularda tedavi parenteral olarak yapılır (Sınıf A).

Kaynaklar

1. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. J Intensive Care Med 2005; 20:3.
2. Walder RY, Shalev H, Brennan TM, et al. Familial hypomagnesemia maps to chromosome 9q, not to the X chromosome: genetic linkage mapping and analysis of a balanced translocation breakpoint. Hum Mol Genet 1997; 6:1491.
3. Ryzen E, Rude RK. Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. West J Med 1990; 152:145.
4. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther 2012; 36:405.
5. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. N Engl J Med 2006; 355:1834.
6. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. Ann Intern Med 2009; 151:755.
7. Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, Siamopoulos KC. Pathogenetic mechanisms of hypomagnesemia in alcoholic patients. J Trace Elem Med Biol 1995; 9:210.

8. De Marchi S, Cecchin E, Basile A, et al. Renal tubular dysfunction in chronic alcohol abuse--effects of abstinence. *N Engl J Med* 1993; 329:1927.
9. Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996; 156:1143.
10. White JR Jr, Campbell RK. Magnesium and diabetes: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27:775.
11. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest* 2012; 122:3355.
12. Evans RA, Carter JN, George CR, et al. The congenital "magnesium-losing kidney". Report of two patients. *Q J Med* 1981; 50:39.
13. Geven WB, Monnens LA, Willems JL. Magnesium metabolism in childhood. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19:308.
14. Booth BE, Johanson A. Hypomagnesemia due to renal tubular defect in reabsorption of magnesium. *J Pediatr* 1974; 85:350.
15. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:249.
16. Kamel KS, Harvey E, Douek K, et al. Studies on the pathogenesis of hypokalemia in Gitelman's syndrome: role of bicarbonaturia and hypomagnesemia. *Am J Nephrol* 1998; 18:42.
17. Praga M, Vara J, González-Parra E, et al. Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1995; 47:1419.
18. Shah GM, Kirschenbaum MA. Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:58.
19. Foster JE, Harpur ES, Garland HO. An investigation of the acute effect of gentamicin on the renal handling of electrolytes in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261:38.
20. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, et al. Magnesium and potassium homeostasis during cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 55:231.
21. Williams Textbook of Endocrinology, 13th Edition, Disorders of Mineral Metabolism, Shlomo Melmed, MD, Kenneth S. Polonsky, MD, P. Reed Larsen, MD, FRCP and Henry M. Kronenberg, MD, 2016
22. Chase LR, Slatopolsky E. Secretion and metabolic efficacy of parathyroid hormone in patients with severe hypomagnesemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:363.
23. Whang R, Whang DD, Ryan MP. Refractory potassium repletion. A consequence of magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1992; 152:40.
24. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2007; 24:823.
25. Vallee BL, Wacker WE, Ulmer DD. The magnesium-deficiency tetany syndrome in man. *N Engl J Med* 1960; 262:155.
26. Shils ME. Experimental human magnesium depletion. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48:61.
27. Frankenhaeuser B, Meves H. The effect of magnesium and calcium on the frog myelinated nerve fibre. *J Physiol* 1958; 142:360.
28. Mody I, Lambert JD, Heinemann U. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 1987; 57:869.
29. Cohen L, Kitzes R. Clinical clues to magnesium deficiency. *Isr J Med Sci* 1987; 23:1238.
30. Flink EB. Magnesium deficiency. Etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl* 1981; 647:125.
31. Agus MS, Agus ZS. Cardiovascular actions of magnesium. *Crit Care Clin* 2001; 17:175.
32. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352:391.
33. Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1616.
34. al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:737.
35. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, et al. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:1067.

36. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem* 2004; 15:710.
37. Connor TB, Toskes P, Mahaffey J, et al. Parathyroid function during chronic magnesium deficiency. *Johns Hopkins Med J* 1972; 131:100.
38. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5:209.
39. Freitag JJ, Martin KJ, Conrades MB, et al. Evidence for skeletal resistance to parathyroid hormone in magnesium deficiency. *Studies in isolated perfused bone. J Clin Invest* 1979; 64:1238.
40. Rude RK, Adams JS, Ryzen E, et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:933.
41. Seelig MS. Magnesium deficiency and cardiac dysrhythmia. In: *Magnesium Deficiency in the Pathogenesis of Disease*, Plenum, New York 1980. p.219.
42. Neumar RW, Otto CW, Link MS, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122:S729.
43. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62:1663.
44. Gunn VL, Nechyba C. *The Harriet Lane Handbook*, 16th ed, Mosby, 2002.
45. Reed BN, Zhang S, Marron JS, Montague D. Comparison of intravenous and oral magnesium replacement in hospitalized patients with cardiovascular disease. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69:1212.
46. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66:411.
47. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992; 69:108G.

22

Hipermagnezemi

Tanım

Serum magnezyum düzeyinin $>2,4$ mg/dl üzerinde olmasıdır.

Hipermagnezemi derecelendirmesi:

Hafif hipermagnezemi: serum Mg düzeyi 2,4-3,6 mg/dl

Orta hipermagnezemi: serum Mg düzeyi 3,6-6,0 mg/dl

Ağır hipermagnezemi: serum Mg düzeyi $> 6,0$ mg/dl

Magnezyum ekstrasellüler kompartmanda en sık bulunan 4. katyon olup; özellikle nöromusküler fonksiyonlarda ve kemiğin mineral kısmında kritik fizyolojik rol oynar.

22.1 Hipermagnezemi Nedenleri

Hafif hipermagnezemi kronik renal yetmezlikte görülebilir. Renal fonksiyonların normal olduğu durumda familyal hipokalsiürik hiperkalsemi, adrenal yetersizlik, hipotiroidi ve hipotermi ayrıca tanıda düşünölmelidir.

Magnezyum artışına renal yanıtın efektif olması nedeniyle, hipermagnezemi primer olarak; renal fonksiyon bozukluğunda ve/veya i.v., oral ya da enema olarak ciddi Mg verilmesi durumunda görölür.

Magnezyum artışı, laksatif-purgatif veya antiasitler olarak verilen oral magnezyum tuzlarının büyük miktarlarının alınımından veya travma, sepsis, kardiyopulmoner arrest, yanıklar veya şoklu hastalarda aşırı yumuşak doku iskemisi veya nekrozundan oluşabilir.¹⁻⁷ Magnezyum tuzlarının parenteral verilmesinden de hipermagnezemi oluşabilir.⁸⁻¹⁰

Magnezyum preparatları renal yetmezlikte kontrendikedir. Hipermagnezemi, renal yetersizlik varlığında hospitalize hastaların %10-15'inde görülebilir.¹¹⁻¹²

22.2 Klinik Değerlendirme

Semptomlar nöromusküler etkiler, kardiyovasküler etkiler ve hipokalsemi olarak olarak üç ayrı kategoride incelenir.

Nöromusküler etkiler: Hipermağnezeminin en sık görülen belirtisidir. Artan Mg kûrar benzeri etki yaparak nöromusküler bileşkedeki impuls iletimini azaltır.^{13,14} İlk klinik bulgu Mg konsantrasyonu 4.8-7.2 mg/dl (4-6 meq/l, 2-3 mmol/l) düzeyine çıkınca görülen derin tendon reflekslerinde azalmadır. Daha ciddi hipermağnezemi somnolans, derin tendon reflekslerinin kaybı, flask kuadriplejiye sebep olan kas paralizisine neden olur.

Kardiyovasküler etkiler: Magnezyum intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum kanal blokörüdür. Ayrıca intrasellüler Mg çeşitli kardiyak potasyum kanallarını bloke eder. Hipotansiyon, ileti defekti, bradikardi, plazma Mg konsantrasyonu 4.8-6 mg/dl (4-5 meq/l, 2.5 - 5 mmol/l) üstüne çıktığında görülmeye başlar.¹⁵ EKG değişiklikleri genelde 6 -12 mg/dl (5-10 meq/l, 2.5 - 5 mmol/l) arasında görülür. P-R intervalinde uzama, QRS süresinde uzama, Q-T intervalinde artış görülebilir. Plazma Mg konsantrasyonu >18 mg/dl (15 meq/l, 7.5 mmol/l) olduğunda tam kalp bloğu veya kardiyak arrest ortaya çıkabilir.¹⁶⁻¹⁸

Hipokalsemi: İlimli hipermağnezemi PTH sekresyonunu inhibe ederek plazma kalsiyum konsantrasyonunu azaltır.¹⁹⁻²² Bu etki genellikle geçicidir ve semptoma yol açmaz ancak bazı hastalarda hipokalsemi ile ilişkili EKG değişiklikleri görülebilir.

22.3 Hipermağnezeminin Klinik Belirtileri

Magnezyum düzeyleri ile görülebilecek hipermağnezemi belirtileri arasında korelasyon vardır.

Mg seviyesi klinik belirtiler:

4,8-7,2 mg/dl: Bulantı, kusma, ciltte kızarıklık, baş ağrısı, letarji, reflekslerde azalma

7,2-12 mg/dl: Somnolans, hipokalsemi, hipotansiyon, bradikardi, derin tendon reflekslerinin kaybı (EKG değişiklikleri: QT intervalinde uzama, intraventriküler ileti gecikmesi)

>12 mg/dl: Kas paralizisi, koma, solunum depresyonu, AV blok, kardiyak arrest

22.4 Tedavi

Hipermagnezeminin tedavisi magnezyum kaynaklarının belirlenmesini ve kesilmesini ve ekstrasellüler sıvıdan magnezyum klirensini arttıracak önlemlerin alınmasını kapsar. Renal fonksiyonlar normal ise magnezyum tedavisinin kesilmesi yeterli olur. Renal yetersizlikli hastalar, magnezyum ihtiva eden ilaçlar almamalıdır ve herhangi bir sebeple parenteral magnezyum alan hastalar, dikkatli ve sık olarak kontrol edilmelidirler.

Magnezyumsuz laksatif-purgatif veya lavmanlarının kullanılması, gastrointestinal traktusdan alınan magnezyumun temizlenmesinde yardımcı olabilir. Eğer uygunsuz güçlü i.v. hidrasyon yapılmalıdır. Loop diüretikleri eklenebilir. Renal fonksiyon bozukluğunda, peritoneal veya hemodiyaliz plazma magnezyum konsantrasyonunu etkili biçimde düşürecektir.

Ciddi semptomları olan bir hastada magnezyumun toksik etkilerini daha hızlı ortadan kaldırmak için i.v. kalsiyum bir magnezyum antagonisti olarak kullanılabilir. 1-2 saatte, 100-200 mg dozlarda i.v. infüzyonla verilen kalsiyumun, hipermagnezeminin bulgu ve semptomlarında geçici bir düzelme sağladığı bildirilmiştir.²²

Hipermagnezemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hipermagnezemi renal fonksiyon yetersizliğinde ve/veya büyük miktarlarda magnezyum alımında görülür (Sınıf B).
- Magnezyum düzeylerine göre hipermagnezemi belirtileri değişir (Sınıf A). Magnezyum preparatları renal yetmezlikte kontrendikedir (Sınıf A).
- Hipermagnezemi tedavisinde öncelikle magnezyum alımı durdurulur, gereğinde i.v. hidrasyon uygulanır. Renal fonksiyon bozukluğunda peritoneal veya hemodiyaliz, ciddi semptomların varlığında i.v. kalsiyum kullanılabilir (Sınıf A).

Kaynaklar

1. Castelbaum AR, Donofrio PD, Walker FO, Troost BT. Laxative abuse causing hypermagnesemia, quadriparesis, and neuromuscular junction defect. *Neurology* 1989; 39:746.
2. Woodard JA, Shannon M, Lacouture PG, Woolf A. Serum magnesium concentrations after repetitive magnesium cathartic administration. *Am J Emerg Med* 1990; 8:297.
3. Gren J, Woolf A. Hypermagnesemia associated with catharsis in a salicylate-intoxicated patient with anorexia nervosa. *Ann Emerg Med* 1989; 18:200.
4. Weber CA, Santiago RM. Hypermagnesemia. A potential complication during treatment of theophylline intoxication with oral activated charcoal and magnesium-containing cathartics. *Chest* 1989; 95:56.
5. Clark BA, Brown RS. Unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 1992; 12:336.
6. Weng YM, Chen SY, Chen HC, et al. Hypermagnesemia in a constipated female. *J Emerg Med* 2013; 44:e57.

7. Schelling JR. Fatal hypermagnesemia. *Clin Nephrol* 2000; 53:61.
8. Monif GR, Savory J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulfate therapy. *JAMA* 1972; 219:1469.
9. Donovan EF, Tsang RC, Steichen JJ, et al. Neonatal hypermagnesemia: effect on parathyroid hormone and calcium homeostasis. *J Pediatr* 1980; 96:305.
10. Greenberg MB, Penn AA, Whitaker KR, et al. Effect of magnesium sulfate exposure on term neonates. *J Perinatol* 2013; 33:188.
11. Wyskida K, Witkowicz J, Chudek J, Wiğcek A. Daily magnesium intake and hypermagnesemia in hemodialysis patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012; 22:19.
12. Randall Re JR, Cohen MD, Spray CC JR, Rossmeisl EC. Hypermagnesemia In Renal Failure. Etiology And Toxic Manifestations. *Ann Intern Med* 1964; 61:73.
13. Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990; 10:42.
14. Rizzo MA, Fisher M, Lock JP. Hypermagnesemic pseudocoma. *Arch Intern Med* 1993; 153:1130.
15. Navarro-González JF. Magnesium in dialysis patients: serum levels and clinical implications. *Clin Nephrol* 1998; 49:373.
16. Agus ZS, Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol* 1991; 53:299.
17. Celi LA, Scott DJ, Lee J, et al. Association of hypermagnesemia and blood pressure in the critically ill. *J Hypertens* 2013; 31:2136.
18. Laurant P, Touyz RM. Physiological and pathophysiological role of magnesium in the cardiovascular system: implications in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18:1177.
19. Cholst IN, Steinberg SF, Tropper PJ, et al. The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310:1221.
20. Suzuki K, Nonaka K, Kono N, et al. Effects of the intravenous administration of magnesium sulfate on corrected serum calcium level and nephrogenous cyclic AMP excretion in normal human subjects. *Calcif Tissue Int* 1986; 39:304.
21. Eisenbud E, LoBue CC. Hypocalcemia after therapeutic use of magnesium sulfate. *Arch Intern Med* 1976; 136:688.
22. Mordes JP, Wacker WE. Excess magnesium. *Pharmacol Rev* 1977; 29:273.

23

Hipofosfatemi

Tanım

Hipofosfatemi, serum fosfor seviyesinin 2.5 mg/dl (0.8 mmol/L)'nin altında olmasıdır. Normalde serum fosfor düzeyi 3.0-4.5 mg/dl (0.96-1.44 mmol/L) arasındadır. Serum fosfor düzeyi <1 mg/dL (0.32 mmol/L) olduğunda, ciddi hipofosfatemiden bahsedilir.

23.1 Genel Bilgiler

Hipofosfatemi, hastanede yatan hastalarda %2 oranında görülebilir. Ciddi hipofosfatemi mortaliteyi yaklaşık dört kat arttıran bir durum olup hastanede yatan hastalarda görülme oranı yaklaşık %0.43'tür. Alkolik hastalar, sepsis ve travma hastalarında, beslenme sorunu olan hastalar ve diyabetik ketoasidoz hastalarında bu oranlar çok daha yüksektir.¹

23.2 Hipofosfatemi Nedenleri

Hipofosfatemi, total vücut fosfat düzeyleri düşük, normal veya yüksek olduğunda görülebilir. Son iki durumda ekstrasellüler alandan, intrasellüler alana kaçış vardır.¹ Başlıca nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.¹⁻³

23.3 Klinik Değerlendirme

Hipofosfatemik hastalar genelde asemptomatiktir. Plazma fosfor seviyesinin 1.0 mg/dl'nin altında olması durumunda ciddi semptomlar gözlenebilir.² Kronik fosfat eksikliği, proksimal miyopati, güçsüzlük ve kemik ağrısına neden olabilir. Ancak, hipofosfatemili hastalarda fosfat eksikliği akut rabdomiyolize neden olmaz. Kronik fosfat eksikliği üzerine eklenen akut hipofosfatemide rabdomiyoliz görülebilir. Hipofosfatemik hastalarda aşikar rabdomiyoliz, genellikle kronik alkolizmi olan hastalarda ortaya çıkar. Bu kişilerde alkol kas hücrelerinde harabiyete neden olmaktadır.^{1,2}

Hipofosfatemiye bağlı olarak, miyokard kasılma kusuru ve diyafragmanın fonksiyon bozuklukları, sonuçta solunum yetmezliği oluşabilir.^{1,2}

Tablo 1. Hipofosfatemî nedenleri**Barsaktan azalmış fosfat emilimi**

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

Ekstrasellüler alandan intrasellüler alana kaçış

- Malnütrisyonun iyileşme dönemi
- Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında
- Solunumsal alkaloz (sepsis, anksiyete, mekanik ventilasyon, salisilat zehirlenmesi, hepatik koma, gut, alkoliklerde alkol yoksunluğu)
- Hormonlar ve diğer ilaçlar (insülin, glukagon, epinefrin, dopamin, beta-2 agonistler, steroidler, ksantin türevleri)
- Hızlı hücre yapımı (aç kemik sendromu, akut lösemi, Burkitt lenfoması)

İdrarla kayıp

- Hiperparatiroidizm
- D vitamini metabolizma hastalıkları (D vitamini eksikliği, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm)
- Volüm artışı
- Böbrek tübülüs hastalıkları (Fanconi sendromu, kronik alkolizm)
- Diüretikler
- Metabolik asidoz
- Glukokortikoid/mineralokortikoid tedavî
- Paratiroid hormon benzeri protein artışı
- Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen tersiyer hiperparatiroidi

Renal replasman tedavileri

Semptomlar uzun süre ağız yoluyla beslenemeyen hastaların yeniden beslenme dönemlerinde daha sıktır. Periferik ve aksiyel nöropati, paresteziler, tremor, nöropsikiyatrik bozukluklar, ATP azalmasına bağlı olarak hemoliz, konvulsiyon ve koma görülebilir.^{1,4}

Ciddi hipofosfatemî, normal plazma serum fosfor konsantrasyonunun sağlanabilmesi için kemikten mineral mobilizasyonuna neden olur.¹

23.4 Laboratuvar Değerlendirme

Hipofosfatemînin tanısı, genellikle hastanın öyküsü dikkate alındığında oldukça kolaydır. Nedenin anlaşılmadığı durumlarda ise idrarla fosfat atılımının ölçülmesi tanıya yardımcı olabilir. Fosfat atılımı 24 saatlik idrardan ölçülebildiği gibi, spot idrardan süzölen fosfatın fraksiyonel atılımının (FEPO₄) hesaplanması ile de bulunabilir.⁵

$$FEPO_4 = (\text{idrar fosfatı} \times \text{plazma kreatinini} \times 100) / (\text{plazma fosfatı} \times \text{idrar kreatinini})$$

Hipofosfatemisi olan hastalarda 24 saatlik idrar fosfat atılımının 100 mg'dan az olması ya da FEPO₄'ün %5'den az olması beklenen bir durumdur ve hipofosfatemi, ya fosfatın vücut içinde yeniden dağılımı (yeniden beslenme, akut respiratuar alkaloz gibi) ya da bağırsaktan emilimin azalması sonucu olabilir.⁵

Fizyolojik şartlarda FEPO₄ %5 ila %20 arasındadır. Eğer atılım daha fazla ise hipofosfateminin nedeni böbrekten kayıptır. Serum kalsiyum seviyesine göre böbrekten üç tip fosfat kaybı vardır: primer hiperparatiroidizm (serum kalsiyumu yüksek), sekonder hiperparatiroidizm (serum kalsiyumu düşük) ve primer renal fosfat kaybı (serum kalsiyumu normal). Böbrek fosfat emiliminin uygun olduğu (FEPO₄ <%5) hipofosfateminin ayırıcı tanısında, artmış hücresel alım ve barsaktan emilim azalması düşünülmelidir.⁶

Fosfatın tübüler geri emilimini (1-CPO₄:Ccreat) hesaplayıp, nomogram yardımı ile glomerüler 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 verdiği göstergesidir ve gastrointestinal kayıp ile intrasellüler alana kaçağı yansıtır. Hipofosfatemi varlığında yüksek Tm_{pi} , parathormona bağlı, Fanconi sendromu, X'e bağlı hipofosfatemi, otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm veya onkojenik osteomalazi gibi bir nedenle böbrekten artmış atılımın bir göstergesidir.¹

23.5 Tedavi

Hipofosfatemi varlığı, acilen fosfat tedavisi yapmayı gerektirmez. Serum fosfat konsantrasyonu 2 mg/dl (0.64 mmol/L)'nin altına düşmeden, aşikar hipofosfatemi semptomları beklenmez. Kas güçsüzlüğü ve rabdomiyoliz gibi ciddi semptomlar ise serum fosfat konsantrasyonları 1 mg/dl (0.32 mmol/L) nin altına düşmeden pek görülmez. Tedavi öncesi hipofosfateminin nedeninin belirlenmesi önemlidir, çünkü hipofosfatemi altta yatan hastalığın tedavisi ile genellikle düzelir.²

Tedavide en güvenli yol oral yoldur. İntravenöz tedavi sonucu gelişebilecek hiperfosfatemi, hipokalsemi, aritmi ve akut böbrek yetersizliği gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir.² Oral tedavide 250 mg elementer fosfor içeren sodyum-fosfat veya potasyum-fosfat tabletleri de kullanılabilir. Hap içemeyen çocuk hastalarda da Joulie solüsyonu kullanılabilir. Bu solüsyonun formülünde 155 g dibazik anhidroz sodyum fosfat ve litrede %85 fosforik asit içeren solüsyondan 64 g vardır ve mililitresinde 50 mg elementer fosfor mevcuttur.⁷ 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 ise ishaldir.⁶

Klinik olarak aşikar hipofosfatemi semptomları (hemoliz gibi), ciddi (<1 mg/dl) hipofosfatemisi olan, entübe ve kritik hastalar 2.5-5.0 mg/kg (0.08-0.16 mmol/kg) fosfat, 2-6 saatte intravenöz olarak verilir. Ventilatöre bağlı ve orta derecede (1-2.5 mg/dl) hipofosfatemisi olan hastalar, 2.5-5.0 mg/kg (0.08-0.16 mmol/kg) intravenöz fosfat 2-6 saatte verilerek tedavi edilmelidir. Ventilatöre bağlı olmayan, orta derecede (1.0-2.5 mg/dl) 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 0.3-1.0 ml'ye denk gelir. Plazma fosfor düzeyleri 6 saatte bir kontrol edilmeli ve 2.0 mg/dl seviyesine ulaşıncaya oral tedaviye geçilmelidir. Sodyum fosfat ampullerinin 15 ml'sinde 45 mmol fosfor mevcuttur. Mililitresinde 276 mg monobazik sodyum fosfat monohidrat ve 142 mg anhidroz dibazik sodyum fosfat içeren bu ampuller hiçbir zaman direkt i.v. yolla uygulanmamalı, daha büyük hacimde i.v. infüzyon sıvıları içerisinde dilüe edilerek kullanılmalıdır.¹

D vitamini eksikliği olan hastalarda, D vitamini tedavisi yapılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalar oral 1,25-dihidroksi vitamin D tedavisinden yarar görebilir. Primer hiperparatiroidizmi olan hastalar, paratiroidektomiden faydalanırlar. Onkojenik osteomalazisi olan hastalarda, böbrekle fosfat kaybına yol açan tümörün çıkarılması tedavi edicidir.⁶

Hipofosfatemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hipofosfatemisi olan bir hastada idrarla fosfor atılımı ölçülmelidir (Sınıf B).
- Ciddi hipofosfatemi (<0.5 mg/dl) dışında acil fosfat tedavisi gerekmez (Sınıf B).
- Altta yatan hastalığın tedavisiyle, hipofosfatemi genellikle düzelir (Sınıf B).
- Klinik semptomlar hayatı tehdit etmediği sürece, fosfatın oral yolla verilmesi tercih edilmelidir (Sınıf B).
- Hafif ve ventilatöre bağlı olmayan orta dereceli hipofosfatemide (1.0-2.5 mg/dl) 1000 mg/gün fosfat oral yolla 7-10 gün süreyle verilebilir (Sınıf B).
- Klinik olarak aşikar hipofosfatemi semptomları ve ciddi hipofosfatemisi (<1.0 mg/dl) olan, entübe kritik hastalara ve ventilatöre bağlı ve orta derecede (1.0-2.5 mg/dl) hipofosfatemisi olan hastalara, 0.08-0.16 mg/kg intravenöz fosfat 2-6 saatte verilmelidir. Plazma fosfat düzeyleri 6 saatte bir kontrol edilmeli ve 2.0 mg/dl'ye ulaşıncaya oral tedaviye geçilmelidir (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2(3):136-48.
2. Weisenger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998;352:391-6.
3. Yu ASL, Stubbs JR. Causes of hypophosphatemia. 2016; www.uptodate.com
4. Iguchi Y, Mori K, Koike H, et al. Hypophosphataemic neuropathy in a patient who received intravenous hyperalimentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1159-60.
5. Yu ASL, Stubbs JR. Evaluation and treatment of hypophosphatemia. 2019; www.uptodate.com
6. Assadi F. Hypophosphatemia: an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(3):195-201.
7. Scheinman SJ, Drezner MK. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. 2019; www.uptodate.com

24 Hiperfosfatemi

Tanım

Serum fosfor düzeylerinin normalin üzerinde olması (N=3.0-4.5 mg/dl ya da 0.96-1.44 mmol/L) hiperfosfatemi olarak tanımlanır.

24.1 Genel Bilgiler

Sağlıklı bireylerde, böbreklerden fosfor atılımı çok etkin bir şekilde yapılmaktadır. Fosfor alımı gün içine yayılmış olarak 4000 mg (130 mmol)'dan fazla olduğunda bile serum fosfat konsantrasyonlarında çok az bir artış görülmekte, ancak kısa süre (birkaç saat) içerisinde fazla miktarda fosfat alındığında geçici hiperfosfatemi görülebilmektedir.¹ Plazmada fosfor, organik bileşikler olan fosfolipidler ve ester fosfat şeklinde ya da inorganik fosfat şeklinde, başlıca HPO_4^{2-} ve H_2PO_4^- iyonları halinde bulunabilir.²

Serum fosfor konsantrasyonları, diyetle birlikte alınarak barsaklardan emilen fosfat (16 mg/kg/gün), iskelette depolanan fosfat (3 mg/kg/gün) ve idrarla atılan fosfat (13 mg/kg/gün) arasındaki dengeye bağlı olarak değişmektedir.

Barsaklardan emilimin sadece %30 kadarı kontrollü ve $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ vitaminine bağımlı olarak gelişmektedir. Bununla birlikte, fosfatın renal proksimal tübülüslerden geri emilimi paratiroid hormonu (PTH) ve *fibroblast growth factor 23* (FGF-23) ile sıkı bir şekilde kontrol edilmekte, Tip II ve Tip III sodyum fosfat ko-transportörleri aracılığıyla olmaktadır.³

24.2 Klinik Değerlendirme

Hiperfosfateminin belirgin bir klinik bulgusu yoktur. Eşlik eden hipokalsemiye bağlı kas krampları, tetani, dudak çevresinde uyuşma ve seyirme gibi bulgular gözlenebilir. Bunun yanısıra, hiperfosfatemiye yol açan böbrek yetersizliği gibi hastalıkların klinik bulguları tabloya hakim olabilir.⁴

Hiperfosfatemi genel olarak fosfatın ekstrasellüler sıvıya geçişinin arttığı ya da böbreğin fosfat ekskresyon eşiğinin normale göre yükseldiği zamanlarda olmaktadır. En sık görüldüğü durumlar; akut fosfat yükü, fosfatın ekstrasellüler sıvıya akut olarak kaçıışı, akut ya da kronik böbrek hastalığı ve tübüler fosfat geri emiliminde artıştır.¹ Hiperfosfatemi nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.¹⁻³⁰

Tablo 1. Hiperfosfatemi nedenleri

Akut fosfat yükü	Psödohiperfosfatemi
<i>Endojen</i>	<i>Endojen</i>
Hücre yıkımı (Tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz)	Hiperglobulinemi (Waldenström makroglobulinemisi ve multipl miyelom)
<i>Ekzojen</i>	Hiperlipidemi
Fosfat içeren ilaçlar	Hemoliz
Fosfatın ekstrasellüler dokuya akut olarak kayması	Hiperbilirubinemi
Laktik asidoz, ketoasidoz	<i>Ekzojen</i>
Renal klirensde azalma	İlaçlar (amfoterisin B, doku plazminojen aktivatörü ve heparin)
<i>Glomeruler filtrasyon hızında azalma</i>	
Akut ve kronik böbrek hastalığı	
Tübüler geri emilimde artış	
Hipoparatiroidi ya da psödohipoparatiroidi	
Akromegali	
Bifosfonatlar	
D vitamini toksisitesi	
Familyal tümöral kalsinozis	

Akut fosfat yükü: Endojen ya da ekzojen nedenlere bağlı olabilir.

Fosfat en önemli intrasellüler anyon olduğu için, doku yıkımı gibi durumlarda fazla miktarda endojen fosfat ekstrasellüler sıvıya geçebilir. Tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz ve daha nadir olarak da ağır hemoliz ve bekletilmiş kanın transfüzyonu gibi durumlarda gözlenebilir. Ayrıca, bu tür hastalarda, dokularda kalsiyum-fosfat çökmesinin sonucunda hipokalsemi de gözlenebilir.⁵⁻⁹

Ekzojen fosfat yüküne bağlı hiperfosfatemi ise, genellikle yüksek oranlarda fosfat içeren laksatiflerin alınması sonrasında gelişebilir; örneğin, Fleet's Phospho-Soda'nın 1 ml'sinde 4.25 mmol inorganik fosfat bulunmaktadır. Bu hastalarda diyare sonrası gelişen sıvı kaybı ve böbrek kanlanması azalma sonrasında gelişen hafif düzeydeki böbrek yetersizliği de hiperfosfatemiye katkıda bulunmaktadır.^{10,11} Yine konvülsiyon tedavisinde kullanılan fosfenitoin de yüksek doz fosfat içermektedir.¹²

Akut fosfat nefropatisi: Özellikle sodyum fosfat içeren laksatiflerin kolonoskopi hazırlığında kullanılması sonrasında bildirilen vakalar vardır.¹³⁻¹⁵

Fosfatın ekstraselüler dokuya akut olarak kayması: Nadir görülen bir durumdur. Laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz ya da ağır hiperglisemi durumlarında gözlenebilir.¹⁶⁻¹⁸ Diyabetik ketoasidozda, fosfatın hücre dışına çıkmasının yanısıra, glikolizin azalması ve bunun sonucunda hücrenin fosfor kullanımının azalması da hiperfosfatemiye katkıda bulunur. Aslında, diyabetik ketoasidozda hastalarda hipergliseminin neden olduğu ozmotik diürece bağlı fosfatüri görülmekte ve bu durum da fosfat açığına neden olmaktadır. Fosfat açığı, insülin verildikten sonra aşık hale gelmekte ve hipofosfatemi dahi görülebilmektedir.¹⁸

Akut ve kronik böbrek hastalığı: Böbrek tübüllerinden süzülen fosfor miktarı 4-8 g/gün civarındadır. Bu miktarın %5-20'si normalde ekskrete edilmekte ve bunun da büyük bir kısmı proksimal tübülden yeniden geri emilmektedir.^{19,20}

Hiperfosfatemi varlığında sodyum-fosfat ko-transportırları baskılanır ve proksimal tübüllerde fosfat geri emilimi azalır. Yüksek PTH sodyum-fosfat ko-transportırlarının etkisini baskılar ve fosfor geri emilimi azalır.

FGF 23 ve sekrete edilen *frizzled related protein-4* gibi fosfatoninler, sodyum fosfat-transportırlarının lümendeki ekspresyonunu azaltırlar.¹

Hipoparatiroidi

PTH sekresyonu azalmıştır ya da PTH'ye böbrekte direnç vardır (psödohipoparatiroidi) ve bunun sonucunda fosfat reabsorpsiyonu artar ve hiperfosfatemi gözlenir. Bu hastalarda ayrıca, kemik rezorpsiyonunun azalmasına ve idrarla kalsiyum kaybına bağlı olarak hipokalsemi de gözlenebilir. Kalsiyum ve D vitamini (kalsitriol) tedavisi sonrasında fosfat konsantrasyonu, her zaman normal seviyelere gelmesine de azalır.¹

Akromegali

Akromegalili bazı hastalarda hiperfosfatemi görülebilmektedir. Bu durum, muhtemelen fosfat reabsorpsiyonunun büyüme hormonu ya da IGF-1 ile direkt olarak uyarılması ile oluşmaktadır.²¹

Psödohiperfosfatemi: Hiperglobulinemi, hiperlipidemi, hemoliz ve hiperbilirubinemi varlığında, hastalarda analiz metodlarında interferansa bağlı olarak, serum fosfor düzeylerinde sahte artışlar gözlenebilir. Bu durum, en sık olarak multipl miyelom, Waldenström makroglobulinemisi ve monoklonal gammopatisi olan hastalarda görülmektedir. Ayrıca, amfoterisin B, doku plazminojen aktivatörü ve heparin gibi ilaçlara bağlı olarak yanlış yükseklikler gözlenmiştir. Bu durumda, farklı analiz yöntemleri ile testlerin tekrarlanması önerilmektedir.²²⁻²⁸

24.3 Tedavi

Hiperfosfateminin akut ya da kronik olması tedavi yaklaşımını değiştirmektedir.

Akut hiperfosfatemi

Semptomatik hipokalseminin eşlik ettiği ani gelişen ağır hiperfosfatemi hayatı tehdit edebilir. Eğer böbrek fonksiyonları normal ise hiperfosfatemi 6-12 saatte düzelebilir. İzotonik NaCl infüzyonu fosfat atılımını arttırabilir, ama bu tedavi hipokalsemi riskini de arttırır. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ve semptomatik hipokalsemi varsa, hiperfosfatemi tedavisinde hemodiyaliz gerekli olabilir.²⁹

Kronik hiperfosfatemi

Kronik böbrek yetersizliği ve familial tümöral kalsinoziste, kronik hiperfosfateminin tedavisi gerekmektedir. Diyetle fosforun kısıtlanması ve fosfat bağlayıcılar barsaktan fosfat emilimini, dolayısıyla serum fosfor düzeylerini azaltabilir. Kronik böbrek hastalığına bağlı hiperfosfatemide, fosfat bağlayıcı tedavinin seçimi yapılırken, hastanın kalsiyum düzeyleri, eşlik eden tedavileri ve ilaçların yan etki profilleri gözden geçirilmelidir. Evre 3 ve daha ağır böbrek yetersizliğinde, fosfat bağlayıcı ilaçların kullanımı önerilmektedir. Evre 5D hastalıkta bu tedaviye gereksinim daha fazladır. Özellikle kronik böbrek hastalarında yaygın kullanılan fosfat bağlayıcılar, kalsiyum bazlı olanlar ve kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar olarak 2 ana sınıfta incelenebilir.

Kalsiyum tuzları: Kalsiyum karbonat ve asetat.

Tablo 2. Hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç	Doz (her öğünde)
Kalsiyum tuzları	
Kalsiyum asetat	1334 mg
Kalsiyum karbonat	500-1000 mg
Magnezyum tuzları	
Magnezyum hidroksit	311-622 mg
Magnezyum karbonat	63-126 mg
Aluminyum tuzları	
Aluminyum hidroksit	300-600 mg
Diğerleri	
Sevelamer hidroklorid	800-1600 mg
Sevelamer karbonat	800-1600 mg
Lantanum karbonat	250-500 mg

Kalsiyum içermeyenler: Alüminyum hidroksit, lantanum karbonat, magnezyum karbonat, Sevelamer hidroklorid ve Sevelamer karbonattır. Bu tedavilerin hepsi etkili olmakla birlikte, barsaktan emilim, gastrointestinal yan etki profilleri, maliyet etkinliği gibi özellikler ilaç tercihini etkilemektedir. Alüminyum hidroksit oldukça güçlü bir fosfat bağlayıcı olmakla birlikte, iskelet sistemi üzerine hematolojik ve nörolojik toksik etkileri sebebiyle, uzun dönem kullanımları pek tercih edilmemektedir.³¹ Fosfat bağlayıcı tedavilerin doz ve kullanım şekli Tablo 2’de özetlenmiştir.⁴

Hipofosfatemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hiperfosfatemi, genel olarak fosfatın ekstrasellüler sıvıya geçişinin arttığı ya da böbreğin fosfat ekskresyon eşiğinin normale göre yükseldiği zamanlarda olmaktadır.
- En sık görüldüğü durumlar; akut fosfat yükü, fosfatın ekstrasellüler sıvıya akut olarak kaçıışı, akut ya da kronik böbrek hastalığı ve tübüler fosfat geri emiliminde artıştır.
- Hiperfosfateminin akut ya da kronik olması, tedavi yaklaşımını değiştirmektedir.
- Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ve semptomatik hipokalsemi varsa, hiperfosfatemi tedavisinde hemodiyaliz gerekli olabilir.
- Kronik hiperfosfateminin tedavisinde ise, diyetle fosforun kısıtlanması ve fosfat bağlayıcı ilaçların kullanımı, barsaktan fosfat emilimini azaltarak serum fosfor düzeylerini azaltabilir (Sınıf C).
- Kronik böbrek hastalığına bağlı hiperfosfatemide, fosfat bağlayıcı tedavinin seçimi yapılırken, hastanın kalsiyum düzeyleri, eşlik eden tedavileri ve ilaçların yan etki profilleri gözden geçirilmelidir. Evre 3 ve daha ağır böbrek yetersizliğinde, fosfat bağlayıcı ilaçların kullanımı önerilmektedir (Sınıf D). Evre 5D hastalıkta ise kanıt düzeyi daha güçlüdür (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Stubbs JR, Yu ASL. Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia. 2016; www.uptodate.com
2. Hogan J, Goldfarb S. Regulation of calcium and phosphate balance. 2016; www.uptodate.com
3. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. Annu. Rev. Med. 2010; 61:91-104.
4. Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil medicine. 25th edition.
5. Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. Medicine (Baltimore) 1981; 60:218.
6. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin’s lymphoma. Am J Med 1993; 94:133.
7. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. Semin Nephrol 1993; 13:273.
8. Grossman RA, Hamilton RW, Morse BM, et al. Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. N Engl J Med 1974; 291:807.
9. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR. The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. N Engl J Med 1981; 305:117.

10. Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:103.
11. Fass R, Do S, Hixson LJ. Fatal hyperphosphatemia following Fleet Phospho-Soda in a patient with colonic ileus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:929.
12. McBryde KD, Wilcox J, Kher KK. Hyperphosphatemia due to fosphenytoin in a pediatric ESRD patient. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1182.
13. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003; 349:1006.
14. Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, et al. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Hum Pathol* 2004; 35:675.
15. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3389.
16. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med* 1977; 297:707.
17. Sternbach GL, Varon J. Severe hyperphosphatemia associated with hemorrhagic shock. *Am J Emerg Med* 1992; 10:331.
18. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985; 79:571.
19. Murer H. Homer Smith Award. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1649.
20. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, et al. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int* 1996; 49:1769.
21. Quigley R, Baum M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on rabbit proximal convoluted tubule transport. *J Clin Invest* 1991; 88:368.
22. Lerner AJ. Pseudohyperphosphatemia. *Clin Biochem* 1995; 28:391.
23. Adler SG, Laidlaw SA, Lubran MM, Kopple JD. Hyperglobulinemia may spuriously elevate measured serum inorganic phosphate levels. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:260.
24. Leehey DJ, Daugirdas JT, Ing TS, Reid RW. Spurious hyperphosphatemia due to hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1985; 145:743.
25. Randall AG, Garcia-Webb P, Beilby JP. Interference by haemolysis, icterus and lipaemia in assays on the Beckman Synchron CX5 and methods for correction. *Ann Clin Biochem* 1990; 27 (Pt 4):345.
26. Lane JW, Rehak NN, Hortin GL, et al. Pseudohyperphosphatemia associated with high-dose liposomal amphotericin B therapy. *Clin Chim Acta* 2008; 387:145.
27. Schiller B, Virk B, Blair M, et al. Spurious hyperphosphatemia in patients on hemodialysis with catheters. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:617.
28. Ball CL, Tobler K, Ross BC, et al. Spurious hyperphosphatemia due to sample contamination with heparinized saline from an indwelling catheter. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:107.
29. Malberti F. Hyperphosphataemia: Treatment Options. *Drugs* 2013;73:673-88.

Kemiğin Paget Hastalığı (Osteitis Deformans)

Tanım

Paget hastalığı, bir (monostotik) veya daha fazla (poliostotik) iskelet bölgesinde kemiğin yeniden şekillenmesinde fokal anormallikler ile karakterize, malign olmayan bir iskelet bozukluğudur. Hemen hemen her kemik etkilenebilir, ancak pelvis, omurga, femur, tibia ve kafatası en sık etkilenen bölgelerdir. Sık olarak bir veya daha fazla iskelet bölgesinde klinik bulgu vermeksizin saptanabilmektedir. Ancak bazen çok yaygın ve şiddetli olabilir ve deformitelere yol açabilir. Bu bölgelerdeki kemiklerde, normal mimari yapı bozulmakta, hastalığa bağlı çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir. Kafa tabanının tutulması ile ortaya çıkan en önemli bası semptomu sağırliktır. Alkali fosfataz yüksekliği ve direkt grafilerdeki tipik görünüm tanı koymak için yeterlidir.¹

25.1 Epidemiyoloji

Paget hastalığı için ana risk faktörleri artan yaş, erkek cinsiyet ve etnik geçmişi içerir. r. İnsidansı 100000 de 7-12,7 olarak bildirilmektedir. Hastalığın ortaya çıkma riski geliştirme riski yaşla birlikte artar ve 50 yaşından sonra her on yılda bir görülme sıklığı yaklaşık iki katına çıkar. Erkeklerde (1.4:1), bazı etnik gruplarda ve beyazlarda daha yaygındır. Hastalığın Birleşik Krallık'ta 55 yaş üstü insanların yaklaşık %1'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Ayrıca Fransa, İspanya ve İtalya gibi diğer Avrupa ülkelerinde ve Avustralya, Yeni Zelanda, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada gibi dünyanın diğer bölgelerine göç etmiş Avrupa kökenli insanlarda da yaygındır, İskandinav ülkeleri, Hindistan ve Asya'da ise daha nadirdir.²

Hastalığın hem coğrafi hem de ailesel kümelerinin tanınması, hem çevresel hem de genetik nedenlerin araştırılmasına yol açmıştır.

25.2 Etyoloji

Paget hastalığının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenler üzerinde durulmaktadır. Ailesinde Paget hastalığı bulunanlarda riskin 7-10 kat arttığı gözlemlenmiştir. Hastaların %15'inde aile hikayesi vardır. Birçok ailede geçiş otozomal dominantdır. Paget hastalığına yakalanan hastaların önemli bir

kısımında sequestosome 1 (SQSTM1) geninde mutasyon bulunmuştur. Ailevi vakaların %10-50'sinde, sporadik vakaların %5-30'unda bu bölgede mutasyon saptanmaktadır.³ 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 sentezletirir. 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 bir RANK-NFκB sinyali ortaya çıkar. Sonuç olarak osteoklastogenesis hızlanır. Bunun dışında SQSTM1 geninin ubiquitin bağlamayan bölgelerindeki mutasyonlarının da Paget hastalığına yol açtığı gösterilmiştir. TNFRSF11A polimorfizmi de Paget hastalığı riskini artırmaktadır.⁴ Paget hastalığı saptanan bireylerin lenfosit ve monositlerinde interferon yolağının aktive olduğu gösterilmiştir. SQSTM1 mutasyonları hastalığın klinik özelliklerini etkilemektedir. Bu mutasyonları taşıyanlarda hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmakta (>50 yaş), daha ciddi fenotipik özellikler göstermekte, penetrans yüksek olmaktadır (%80).^{5,6} Germline SQSTM1/ p62 mutasyonu olsun veya olmasın Paget'li bireylerin 1.derece akrabalarının %12-40'ında hastalık çıkmaktadır.⁷ Genetik nedenlere ek olarak, patogeneizde çevresel faktörlerin de rolü olduğu öne sürülmüştür. Diyetteki kalsiyum veya D vitamini eksikliği ve çevresel toksinlere maruz kalma, biyomekanik yüklenme veya iskelet travması dahil olmak üzere Paget için çeşitli çevresel tetikleyiciler olabileceği öne sürülmüştür. En yaygın olarak çalışılan çevresel faktör yavaş virüs enfeksiyonudur. Genetik yatkınlık zemininde paramiksovirusların, hastalığı başlattığı öne sürülmüştür. Hastalarda, osteoklastlarda paramiksovirusların inklüzyon cisimciklerine benzer yapılar görülmüştür. Moleküler klonlama yöntemiyle lezyonlardan kızamık virus DNA'sı elde edilmiş ve yine lezyonlarda köpeklerden geçen bazı virusların inklüzyon cisimcikleri saptanmıştır. Paramiksoviruslar ve diğer virus proteinleri osteoklast fonksiyonlarını değiştirebilirler. Kızamık virusu, osteoklast sayısında artışa yol açabilir.^{8,9}

25.3 Patoloji

Hastalık ilk olarak, kemiğin lokalize bir bölgesinde osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artması ile dikkati çeker. Büyük bir osteoklast dalgası kemikte, ilerleyici bir osteolize yol açar. Bunu takiben düzensiz ve aşırı bir osteoblastik aktivite artışı olur. Düzensiz ve aşırı bir kemik yapımı görülür.¹⁰ Yeni yapılan kemik embriyodakine benzer örgü (woven) yapısındadır. Bu kemikte aşırı vaskülarite vardır ve burada daha sonra abartılı bağ dokusu reaksiyonu gelişir. Kemik iliği, aşırı fibröz bağ dokusu ve kan damarları ile infiltre olur ve bu da kemiğin hipervasküler durumunu açıklar. 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. Hastalıklı bölgelerdeki kemiklerin yerini, yumuşamış ve genişlemiş, düzensiz bir kemik dokusu alır. Histolojik özellikler olarak, kemikte lokal olarak artmış osteoklastik aktivite ve düzensiz kemik yapımı görülür. Kemikte artmış sellülarite ve vaskülaritenin yerini daha sonra fibrozis almakta ve bu dönemde vaskülarite azalmaktadır. Bunu takiben sklerotik faza geçiş olmaktadır.¹¹

25.3.1 Klasik Patolojik Bulguları

1. Dev multinükleer osteoklastlar (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.

25.4 Başlıca Semptomlar ve Bulgular

Paget hastalığı tanısı genellikle tesadüfi olarak konur. Vakaların %50'si asemptomatiktir, bu nedenle birçok hastanın tanıdan önce bir süre hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir. Hastalık monostotik olabilir, sadece tek bir kemiği veya kemiğin bir kısmını etkiler veya iki veya daha fazla kemiği içerecek şekilde poliyostotik olabilir. Genel semptomlar olarak baş dönmesi, halsizlik, çabuk yorulma, tutukluk, eklem hareketlerinde kısıtlanma görülebilir. Paget hastalığı her kemiği tutabilirse de, en çok sakrum ve pelvis (%60-67), vertebra (% 34-50), femur (%32) ve kafatası (% 23-40), tibia (%25), humerus (%11), kostalar (%11) ve klavikulada (%20) görülür. Eller (%2), ulna (%2), ayaklar, skapula (%2), mandibula (%1), sternum (%1) ve yüz kemikleri çok nadiren tutulur.¹² Paget lezyonlarının bulunduğu kemik bölgesindeki lokal ağrılar, mikrofraktürlerden kaynaklanabilir. Tedavi edilmeyen vakalarda hastalığın kortikal kemikteki ilerleme hızı 8 ± 0.5 mm /yıl olarak bildirilmektedir. Bu bulgu hastaların neden tedavi edilmeleri gerektiğini gösteren en objektif bulgudur. Tutulan kemiklerin üzerinde lokal sıcaklık artışı olur. Vakaların %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.¹³ Kasların gerilimi ve hızlanmış osteoartrit sebebiyle postür bozulur; tibia ve femurdaki eğilmeler de postür bozukluğunu artırır. Periartriküler 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.¹⁴ Paget Hastalığı ile birlikte osteoporoz ve kırıklar görülebilir.

Vertebra büyümesi sonucu sinir köklerinde bası semptomları ortaya çıkar. Medulla spinalis giderek sıkışabilir. Vertebra tutulumlarında vasküler çalma sendromları, ağrı, dizestezi, felç, radikülopati meydana gelebilir. Kranyumdaki ostiumların daralması ile kranyal sinirler bası altında kalır (özellikle 2. ve 8.sinirler).¹⁵ Fizik muayene sırasında kafatasında büyüme dikkati çekebilir. Çene kemiklerinin tutulması ile diş etleri şişer ve infekte olabilir. Protezler zarar görür. İmmobilizasyon durumlarında hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülür. Kafa tabanı tutulumunda platibazi meydana gelerek uzun traktuslarda hasara sebep olabilir. 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.¹⁵ Obstrüktif hidrosefali, vertebrobaziler yetersizlik, beyin sapı sıkışması ortaya çıkabilir. Karpal tünel, tarsal tünel sendromlarına rastlanabildiği bildirilmiştir. Restriktif akciğer hastalığı ortaya çıkabilir.¹⁶ Oküler fundusta anjioid çizgiler oluşması Paget için tipiktir. Paget Hastalığında çok nadir olmayarak Peyronie Hastalığı ve primer hiperparatiroidi birliktelikleri bildirilmiştir. Paget Hastalığında yüksek kemik döngüsüne bağlı olarak ürik asit artışı ve gut hastalığı görülebilir.¹⁷ Çok uzun süre devam eden yaygın Paget lezyonlarında, osteojenik sarkoma dönüşüm olabilir. Sarkoma dönüşüm %0,2 vakada görülmektedir. Fibrosarkom, kondrosarkom ve retikülosarkom ve dev hücreli malign tümörler de bildirilmiştir.⁶ Uzun süre devam eden Paget hastalığında ağrının giderek şiddetini artırması, yeni kemiklerin tutulması, yumuşak dokuyu infiltre eden kitlelerin çıkması ve birden ortaya çıkan kırıklar habis dönüşümün ip uçlarıdır.

25.4.1 Paget Hastalığının Kardiyovasküler Komplikasyonları

Tutulmuş kemiklerde kanlanmanın aşırı artışı ile yüksek debili kalp yetmezliği meydana gelebilir. Damarlarda media kalsifikasyonları veya aterosklerotik kalsifikasyonlar, aort kapağı ve interventriküler septumun kalsifikasyonu, endokard kalsifikasyonu gibi durumlar Paget Hastalığına eşlik edebilir. Sternum tutulumu olduğunda by-pass zorlukları ve mamma internayı kullanma güçlükleri bildirilmiştir.¹⁸

25.5 Ayırıcı Tanıda Klinik Benzerliği Olan Hastalıklar

Paget Hastalığı ile ayırıcı tanıya giren 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.

25.6 Tanı

25.6.1 Laboratuvar

Paget Hastalığı artmış kemik döngüsü ile karakterizedir. Serumda alkali fosfataz artışı, hastalığın aktivitesini gösterir ve daha sonra tedaviye cevabı takip etmek için

kullanılır. Monostotik olan veya küçük kemiklerin tutulduğu vakalarda total alkali fosfataz artmayabilir, fakat sadece kemik kökenli alkali fosfataz artmış olabilir. Ayrıca karaciğer hastalıkları gibi total alkali fosfatazı artırabilecek başka hastalıklar varsa, kemik alkali fosfatazı bakılmalıdır.¹⁹ Ağır deformiteleri olan hastalarda immobilizasyon hiperkalsemisi ve hiperkalsiüri görülebilir. Bazan birlikte primer hiperparatiroidi bulunduğu için de hiperkalsemi meydana gelebilir.¹² Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu yansıtan hidroksiprolin, piridinolin ve deoksiipiridinolin çapraz bağları, tip I kollajenin karboksi terminal (CTx) ve aminoterminal (NTx) telopeptidleri artar. Ürik asit de her vakada ölçülmelidir. Tip 1 N-terminal propeptid P1NP) özellikle alkali fosfatazın yükselmediği vakalarda tanıya yardımcı olabilir. Belirteçlerdeki artışın büyüklüğü hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile orantılıdır ve daha yüksek düzeyler daha aktif hastalık anlamına gelir. Aktif monostotik hastalıkta poliosototik hastalığa oranla daha düşük alkali fosfataz değerleri gözlenir. Bununla birlikte lokalize hastalığı olanlarda hafif bir yükseklik semptom ve hastalığın progresyonu ile ilişkili olabilir. "Normal" olarak adlandırılan bir serum alkali fosfataz bile (örneğin, normal aralığın üst sınırında) pagetik hasta için gerçekten normal olmayabilir. Stabil demek için değer normal referans aralığın ortasında olması gereklidir. Biyokimyasal belirteçlerin izlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Kemik döngüsü belirteçlerinin tümü sintigrafi ile değerlendirilen hastalık aktivitesi ile orta-güçlü korelasyona sahiptir. Ayrıca kemik döngü göstergeleri uzun dönem tedavi takibinde yararlı olabilir.²⁰

25.6.2 Radyoloji

Paget hastalığının tanısı direkt radyografik tetkik ile konulabilir. Hastalığın tipik x-ray özellikleri; osteolitik alanlar, kortikal kalınlaşma, korteks ve medulla arasındaki ayırım kaybı, trabeküler kalınlaşma, osteoskleroz, kemik genişlemesi ve kemik deformiteleridir. Hastalığın yaygınlığını anlamak için bir dizi direkt grafi çekmektense, kemik sintigrafisi ile tutulan tüm kemikleri saptamak daha akıllıca olur. Eğer nörolojik veya ortopedik bir komplikasyon yoksa, MRİ, PET-BT veya BT gibi tetkiklerin düz grafilere hiçbir üstünlüğü yoktur.²¹ Düz grafilere skleroz, lizis, kalınlaşmış trabeküller ve kortikal kalınlaşma, kemiklerin irileşmesi ile Paget Hastalığı tanısı kolayca konulabilmektedir. Hastalığın başlangıcında kranyum tutulduğunda, osteoklastik aktivitenin artışı gösteren lokal bir radyolüsent alan görülür (osteoporosis circumscripta). Genellikle oksipital ve frontal bölgelerde yer alır. Tübüler kemiklerde osteoliz, subkondral bölgelerde başlar. Alt ekstremitelerde metafizde başlayan rezorpsiyon alanı V şeklinde aşağıya doğru iner. Kemikler zamanla irileşir ve eğilme meydana çıkar. Vertebra cisimleri büyür veya homojen yoğunluk artışı gösterirler. Birlikte osteoartroz da görülür. Paget lezyonları üzerinde osteojenik sarkom gelişirse tipik 'güneş patlaması' görünümünü ortaya çıkar.

25.6.2.1 Kemik Sintigrafisi

Radyolojik görünümün tipik olduğu bölgelerde ^{99m}Tc kemik sintigrafilerinde uptake artışı olur. Paget lezyonlarının saptanmasında kemik sintigrafisi, direkt kemik grafilerinden daha sensitiftir.²² Ayrıca tüm iskeletin bir kerede taranması ve hastalığın yaygınlığının araştırılması mümkün olmaktadır. Buna karşılık kemik sintigrafisi direkt grafilerden daha az spesifiktir. Bu yüzden sintigrafik tutulum bölgeleri direkt grafi ile incelenmelidir.

TEMD Görüşü

- Paget Hastalığı tanısının konulmasında kemik biopsisine çok nadiren ihtiyaç duyulur.
- Tanı esas olarak klinik, radyolojik, biyokimyasal ve sintigrafik özellikler esas alınarak konulabilir.
- Osteoplastik metastaz veya osteosarkom ayırıcı tanısında kemik biopsisinin yeri olabilir.
- Paget Hastalığının başlıca semptom ve bulguları kemik ağrıları, deformiteler, patolojik fraktürler ve sekonder osteoartritir.
- Önemli morbidite ve mortaliteye yol açan kardiyovasküler sistem ve kafa tabanı tutulumu dikkatle izlenmelidir.
- Paget Hastalığında total alkali fosfataz tanı ve tedavi takibinde yeterlidir.
- Paget hastalığının var olduğunun bilinmesine rağmen, total alkali fosfatazın artmadığı vakalarda kemiğe özgü alkali fosfataz ölçülmelidir.
- Total alkali fosfatazı yükselten başka hastalıkların varlığında, kemiğe özgü alkali fosfataz bakılmalıdır.
- Karaciğer veya safra yolları hastalığı mevcudiyetinde Paget hastalığı'nın takibi için spesifik bir kemik formasyon veya rezorpsiyon göstergesinin ölçülmesi gerekir.
- Kullanılması önerilen göstergeler Tip 1 kollajenin amino terminal propeptidi (P1NP), kemiğe özgü alkali fosfataz, Tip 1 kollajenin β C-terminal propeptidi (β CTx), Tip 1 kollajenin N-terminal propeptididir (NTx).
- Tüm Paget hastalığı tanısı konulanlarda, kemik sintigrafisi çekilerek hastalığın yaygınlığı araştırılmalıdır.
- Monostotik Paget hastalığında, sintigrafik aktivite olsa bile kemik döngüsü göstergeleri normal olabilir.

25.7 Tedavi

Tedavinin temeli, pagetik osteoklastların aktivitesini baskılayabilen ajanlardan oluşur. Günümüzde Paget hastalığının tedavisi bisfosfonatlarla yapılmaktadır. Tedavide

amaç, semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesidir.²³ Özellikle ağırlık taşıyan uzun kemikler ve eklemler, ayrıca 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 acil medikal tedavi indikasyonu vardır; çünkü birçok semptom gerileyebilir. Bunun yanı sıra tedavi indikasyonlarının başında ağrı gelir.

25.7.1 Tedavinin Amaçları Şöyle Sıralanabilir

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 yetersizlik, kırık, osteoartrit, osteojenik sarkom)
6. Ameliyat öncesi kanlanmanın azaltılması.²⁴

25.7.2 Genel Önlemler

Uygun hidrasyon ve hastanın mobilizasyonu önemlidir.²⁵ Ağrıların Paget hastalığı ile mi yoksa osteoartritik lezyonlarla mı ilgili olduğunu anlamak kolay değildir. Eğer ağrı, artmış kemik döngüsü ile ilgili ise antirezorptiflerle geçer. Buna karşılık sinir basısı veya osteoartrozdan dolayı oluşan ağrılar bisfosfonat tedavisi ile geçmez.²⁶ Bu durumda steroid olmayan anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ve analjezikler, hatta opioidler verilebilir. Fonksiyonel bozuklukları önlemek için atel uygulaması, rehabilitasyon tedavisi, ayakkabı yükseltmeleri ve eklem protezleri gibi ortopedik girişimler düşünülebilir. Bunun yanı sıra akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir uyarısı, fizyoterapi uygulanabilir.²⁷ Paget hastalığı genellikle yaşlılarda teşhis edilmektedir. Bu yaş grubunda D vitamini eksikliği de çok sıktır. Bu hastalara bisfosfonat başlanınca hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi gelişebileceğinden, her hastaya 500-1000 mg kalsiyum suplementasyonu ve 400-800 Ü D vitamini verilmesi gerekir. Bilhassa intravenöz bisfosfonatların uygulanmasını takiben kemik rezorpsiyonu baskılanmakta, kemik formasyonu arttığından kalsiyum ihtiyacı belirginleşmektedir.²⁸ Sinir basısına bağlı ağrı düşünüldüğünde gabapentin ve pregabalın tedavisi gündeme gelebilir.

25.7.3 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 düzelebilir, osteolitik lezyonlar geriler. Bisfosfonat tedavisinin Paget'de kırıkları önlediğine dair yeterli kanıt yoktur ve bu endikasyon için önerilmezler. Oral bisfosfonatlardan alendronat, risedronat, tiludronat ve etidronat Paget Hastalığı tedavisinde kullanılabilir.²⁹ Etidronat 5 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle kullanılabilir. Vakaların %60'ında alkali fosfataz baskılanmaktadır. Fakat etidronat kemik mineralizasyonunu bozabildiği için bazı hastalarda ağrılar şiddetlenebilir.³⁰ Risedronat 2 ay süreyle günde 30 mg olarak verilebilir. Alkali fosfatazda yeterli supresyon olmazsa tedavi 1-2 ay daha uzatılabilir.³¹ Alendronat günlük 40 mg dozunda 6 ay süreyle kullanılabilir.³² Vakaların %70-80'inde alkali fosfataz baskılanmaktadır. İlaç kesildikten 1 sene sonrasına kadar remisyon devam etmektedir. Hafif vakalarda tiludronat 400 mg dozunda 3 ay verilebilir. Bunun yanı sıra intravenöz pamidronat 60 mg olarak serum içinde en az 4 saatte infüze edilebilir. Bu doz iki haftada bir 3 kez olarak veya iki haftada bir 30 mg dozunda 6 kez tekrarlanır. Vakaların %20'sinde ateş, myalji ile gribe benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Pamidronat ile vakaların %50-80'inde alkali fosfataz normalleşmektedir. Bisfosfonatların kesildikten sonra da etkileri aylar, hatta bazen yıllarca devam edebilir. PRISM çalışması, Paget hastalığında bugüne kadar en büyük hasta grubu ile yapılan bir araştırmadır.³³ 3 yıllık randomize bir çalışma olup 1324 Paget'li hasta, semptomatik veya yoğun tedavi gruplarında incelenmiştir. 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, yoğun tedavi grubunda NSAİ kullanımı azaldığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmanın çok eleştirilen yönleri vardır. Bu çalışmada yalnızca Pagetik kemiklerin kırıkları değil tüm kırıkların değerlendirilmesi doğru bulunmamıştır. Paget için 3 yıllık izlem çok kısa bulunmuş, bu kadar kısa süre zarfında Paget'e bağlı komplikasyonların (sağlıklı, ortopedik sonlanım noktaları gibi) ortaya çıkamayacağı ileri sürülmüştür. İntensif hasta grubunun %70'i daha önceden bisfosfonat ile tedavi edilmiş, bunların bazal alkali fosfatazları çalışma öncesi 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 çıkması normaldir. Üstelik günümüzde risedronat intensif tedavi olarak görülmemektedir, çünkü zoledronat gibi çok daha güçlü bir tedavi seçeneği bulunmaktadır. Sonuç olarak PRISM çalışmasının sonucuna bakarak bisfosfonat tedavisinin yetersiz olduğu izlenimine kapılmamak gerekir.

25.7.3.1 Zoledronat asit

Çift kör randomize aktif kontrollü bir çalışmada bir gruba 5 mg zoledronat tek seferde 15 dakikalık infüzyon yoluyla uygulanmış, buna karşılık diğer gruba 2 ay süreyle günde 30 mg oral risedronat verilerek iki grup birbiri ile karşılaştırılmıştır. Altı ay sonunda zoledronat kullananlarda alkali fosfataz %96 vakada normalleşmiş, risedronat

kullanılarda ise ancak %74 vakada ALP normale inmiş 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.³¹ 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 vakalar çalışmaya alınmamıştır. Zoledronat grubunda 8; risedronat grubunda ise 1 vakada hipokalsemi 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 bulunmuştur. Bu oranlar 5-6 yıl sonra zoledronat verilenlerde %87, risedronat verilenlerde %38 olarak bildirilmektedir. Aminobisfosfonatlarla, özellikle de zoledronat ile çene osteonekrozu görülebileceğini akılda tutmak gerekir.³⁴

25.7.4 Kalsitonin

Parenteral salmon kalsitonin, Paget hastalığının tedavisinde kullanılan ilk ilaçtır. Kalsitonin parenteral olarak hergün 50-100 İÜ dozunda semptomlar düzeline kadar kullanılabilir. Daha sonra haftada 3 gün 50-100 İÜ kalsitonin ile 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 vakaların %50'sinde düşmektedir. Kalsitonin etkisinin zayıflığı yüzünden Paget hastalığının tedavisinde özel durumlar dışında artık kullanılmamaktadır. Çünkü kalsitonin kesildiğinde hastalığın nüks etmesi hemen hemen kaçınılmazdır. Kalsitonin, yüz kızarması, bulantı, kusma, diyare ve injeksiyon yerinde ağrıya yol açabilir. Vakaların %20'sinde tedavi sırasında kalsitonine cevapsızlık gelişmektedir. Kalsitonin, sadece bisfosfonat kullanımının kontrindike olduğu veya bisfosfonatlara cevapsızlık görüldüğü durumlarda kullanılmalıdır.³⁵

25.7.5 Denosumab

Denosumabın etki tarzı düşünüldüğünde Paget tedavisinde etkili olması beklenir, ancak bu ilaçla ilgili kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Bisfosfonat kontrendikasyonu olan hastalarda denosumab tedavisinin yararlı olabileceğine dair vaka raporları bulunmaktadır. Osteoporozdan elde edilen tecrübelerle dayanarak Denosumab kesildiğinde osteoporozun şiddetli olarak, hatta kırıklarla geri geldiği düşünülürse, Paget hastalığının tedavisinde bugünkü bilgilerimize dayanarak yeri yoktur.

TEMD Görüşü

- Günümüzde Paget Hastalığının tedavisinde ilk seçenek, eğer bilinen bir kontrindikasyonu yoksa 5 mg zoledronat infüzyonu olmalıdır.
- Paget tedavisi uygulanan her hastaya yeterli kalsiyum ve D vitamini suplementasyonu yapılmalıdır.
- Ekleme yakın bir bölgede Paget hastalığı varsa ve eklem kartilajının bozulmasına bağlı ağrıya yol açıyorsa, yardımcı tedavi olarak analjezikler eklenmelidir.
- Daha önce tedavi görmüş Paget hastasında alkali fosfatazın, normal referans değerleri içinde kalsa bile %25 oranında artışı, hastalığın nüksü olarak kabul edilmelidir. Hastalık nüksü kararı verirken, semptomlardan ziyade biyokimyasal parametrelere önem verilmelidir (Sınıf A).
- Paget hastaları tedavi edildikten 3-6 ay sonra kontrol edilmeli, alkali fosfatazın tamamen normal sınırlara indiği gösterilmelidir. Takipte kemik yapım belirteçleri kullanılmalı, 6 ay sonra tedaviye yanıtız vakalar, tekrar tedavi bakımından değerlendirilmelidir

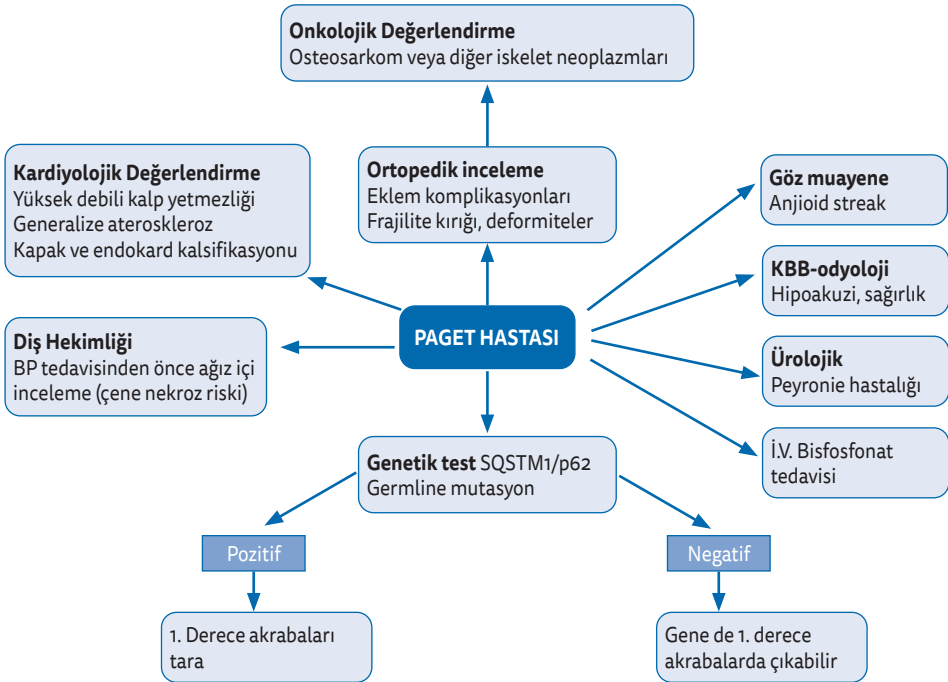
25.7.6 Tedavi Stratejisi

Aseptomatik, fakat aktif Paget hastalığında ilerde çıkabilecek komplikasyonları önleyebilmek için tedavi indikasyonu vardır. Ağırılık taşıyan kemiklerde, ekleme yakın bölgelerdeki lezyonlarda ve kranyum tutulumu olduğunda tedavi yapılması konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Bilhassa bu durumdaki genç hastaların tedavi edilmesi zorunludur. Aseptomatik vakalarda lezyonun yeri ve hastalığın aktivitesi dikkate alınarak, tedavi indikasyonu konulabilir. Özellikle alkali fosfatazın 2 kat fazla arttığı olgular, aseptomatik de olsa, yeni görüşe göre tedavi edilmelidir. Yaşlılarda bile eklemler ve sinir köklerine yakın lezyonlarda tedaviden kaçınılmalıdır. Kemik alkali fosfatazının normal bulunmasına rağmen fokal semptomlar varsa tedavi yapılmalıdır.^{24,25} 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 seviyelerine inmektedirler. Bu amaçla yeni yapım belirteçlerinden kemiğe özgü alkali fosfataz, tip 1 kollajenin N-terminal ve C terminal propeptidi (P1NP ve P1CP) kullanılabilir.³⁵ 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. P1NP, Tip 1 kollajenin C-terminal peptidi tedaviyi takiben düşmelidir. Tedavi sonrası P1NP <40µg/L ve total ALP <60 IU/L olması durumunda Paget'in 6 yıl içinde nüks ihtimali %10 dan daha azdır. Yeni tedavi planı ilk tedavinin üzerinden 6 ay geçmeden yapılmamalıdır.²⁶ Tedaviden 1 yıl sonra direkt grafiler çekilerek kemik

lezyonlarında ilerleme olmadığından emin olmak gerekir. Kemik sintigrafilerinde de tedavi ile belirgin düzelme olmakta, hatta lezyonlar tamamen kaybolmaktadır. Nörolojik komplikasyonları olan hastalarda yeniden tedavi başlanması, birçok nöroşirürjikal ve ortopedik girişimi önleyebilir. Bununla beraber sadece alkali fosfataz yüksekliğini tedavi etmek için yoğun bisfosfonat uygulamanın yararlı olmadığı PRISM çalışmasında gösterilmiştir.³³ Kırık riski, ortopedik girişim sayısı bakımından sık bisfosfonat uygulanması yararlı olmamıştır. Ancak semptomatik olgularda örneğin amansız kemik ağrıları, spinal stenoz geliştiği zaman bisfosfonat uygulaması daha yararlı olmaktadır.

25.7.7 Cerrahi

Farmakolojik tedavide önemli yol katedilmesine rağmen kemik deformiteleri ve komplikasyonlar geliştiğinde cerrahi girişimler gerekmektedir. Osteotomi, eklem protezleri, kırık fiksasyonu yapılması söz konusu olduğunda indikasyonlar diğer hastalardan farklı olmamakla beraber, işlemler daha fazla komplikasyonla seyretmektedir. Kemiklerin kaynamaması, protez gevşemesi, aşırı kanama gibi durumlarla karşılaşma olasılığı daha yüksektir. Bu gibi sebeplerle koruyucu bisfosfonat tedavisi önerilmektedir. Spinal stenozla bağlı paraparezi, parapleji geliştiğinde derhal güçlü bir antirezorptif ilaç tedavisi gerekir. Çünkü semptomlar, aktif pagetik lezyonun vasküler çalma fenomenine bağlı olabilir ve hastalık aktivitesinin baskılanması ile gerileyebilir.



TEMD Görüşü

- Paget hastalığının tanımlanmasının üzerinden 100 yıl geçtikten sonra artık tam tedavisi mümkün hale gelmiştir (paraplejinin dahi tedavi ile düzelebilmesi).
- Günümüzde ağırlık taşıyan kemiklerde, ekleme yakın bölgelerdeki lezyonlarda ve kranyum tutulumu olduğunda hiçbir müdahale yapılmaksızın, asemptomatik hastalığın semptomatik hale gelmesi beklenmemelidir.
- Zoledronat ile çok yüksek remisyon oranı ve sonrasında 6 yıla kadar takip zorunluluğunun olmaması (yarar/maliyet dengesi) Paget tedavisinde devrim yaratmıştır.
- Konjestif kalp yetmezlikli Paget hastaları bisfosfonat ile tedavi edilmelidir.
- Uzun kemiklerde bowing deformitesi riski varsa hastalığı tedavi etmelidir.
- Kranyum tutulumu genişse ve ilerde sağrlık riski varsa hastalığı tedavi etmelidir.
- Bir veya daha fazla vertebrada tutulum var ve ilerde nörolojik komplikasyon riski varsa hastalığı tedavi etmelidir.
- Büyük eklemlere yakın lezyonlarda sekonder artrit riski varsa hastalığı tedavi etmelidir.
- Herhangi bir ekleme yakın Paget hastalığının yaptığı ağır bir harabiyet sonucunda eklem protezi takılması kararı verildiğinde, ameliyat sırasındaki aşırı kanamayı önlemek ve ameliyat sonrası protez gevşemesinin önüne geçmek için ameliyattan 1-2 ay önce parenteral bisfosfonat verilmelidir.
- Osteosarkom veya dev hücreli tümör için cerrahi planlandığında, komşu kemikteki Paget lezyonunun aşırı kanamasını önlemek için ameliyat öncesi bisfosfonat tedavisi önerilir.
- Spinal stenozda akut nörolojik semptomlar geliştiğinde cerrahiye başvurmadan önce güçlü bir antirezortif ile hastalık aktivitesi baskılanmalıdır
- Tedavi sonrası uzun süreli remisyon sağlanabilmesi için, aktivite kriteri olarak kullanılan kemik döngüsü göstergesinin referans aralığının, ortalamasının da altına baskılanması gerekir.
- Daha önce tedavi görmüş Paget Hastasında alkali fosfatazın, normal referans değerleri içinde kalsa bile %25 oranında artışı, hastalığın nüksü olarak kabul edilmelidir.
- Paget Hastaları tedavi edildikten 3-6 ay sonra kontrol edilmeli, alkali fosfatazın tamamen normal sınırlara indiği gösterilmelidir. Takipte kemik yapım belirteçleri kullanılmalı, 6 ay sonra tedaviye yanıtız vakalar tekrar tedavi bakımından değerlendirilmelidir.

25.8 Genetik Danışmanlık

Germline SQSTM1/ p62 mutasyonu olsun veya olmasın Paget'li bireylerin 1.derece akrabalarının %12-40'ında hastalık çıkmaktadır. Bu yüzden Paget Hastalığı indeks vakada erken yaşta ortaya çıkmışsa ve ileri deformiteler oluşturmuşsa, bu hastaların 1.derece akrabalarında zaman zaman alkali fosfataz taraması gerekir. 18-55 yaş arası iki yılda bir alkali fosfataz (ALP), daha sonra yıllık ALP taraması, 40 yaşından sonra ise kemik sintigrafisi yapılması gerekecektir. Paget Hastalığı, otozomal dominant bir hastalık olduğuna göre SQSTM1/p62 mutasyonlu bireylerin çocuklarının %50'sinde hastalık gelişecektir.

Kaynaklar

1. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34: 579-604
2. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoia M, Del Pino-Montes J, Ralston SH. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone*. 2013;55(2):347-52
3. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone (seminar). *Lancet* 2008; 372: 155-63. Hsu E.
4. 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 (review). *Hum Genet* 2010; doi 10.1007/s00439-010-0888-2.
5. Goode A, Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone (review). *J Clin Pathol* 2010; 63: 199-203
6. 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 (review). *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (7): 655-67.
7. Cundy T, Bolland M. Paget disease of bone (review). *Trends in Endocrinol Metab* 2008; 19 (7): 246-53.
8. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone (review). *Bone* 2008; 43: 819-25.
9. Roodman GD. Insights into the pathogenesis of Paget's disease (review). *Ann N.Y. Acad. Sci* 2010; 1192: 176-80.
10. Falchetti A, Masi L, Brandi ML. Paget's disease of bone: there's more than the affected skeletal- a clinical review and suggestions for the clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 410-23.
11. Paget's disease of bone: updates for clinicians. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019; 26:329-334.
12. Singer FR, Henry G, Bone HG, Hosking DJ, et al. Paget's Disease of Bone: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4408-4422.
13. Cundy T, Reid RR. Paget's disease of bone. *Clin Biochem* 2012; 45: 970-5.
14. Gennari L, Rendina D, Falchetti A, Merlotti D. Paget's Disease of Bone. *Calcified Tissue International* 2019; 104:483-500.
15. Van Staa TP, Selby P, Leufkens HG, et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002; 17:465-471.
16. Colina M, Corte RL, Leonardi FD, Trotta F. Paget's disease of bone (review). *Rheumatol Int* 2008; 28: 1069-75.
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. Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1461-1464.

19. Naot D. Paget's disease of bone: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18(6):352-8.
20. Reid IR, Davidson JS, Wattie D, et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone.* 2004; 35:224-230.
21. Singer FR, Krane SM, Paget's disease of bone. 3.baskı. (Eds: LV Avioli, SM Krane), San Diego, Academic Press, 1998; 545-605.
22. Fogelman I, Carr D. A comparison of bone scanning and radiology in the assessment of patients with symptomatic Paget's disease. *Eur J Nucl Med.* 1980; 5:417-421.
23. Cundy T, Bolland M. Paget disease of bone (review). *Trends in Endocrinol Metab* 2008; 19 (7): 246-53.
24. Brown JP. Treating Paget's disease: when matters more than how. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 663-65.
25. Singer FR. Paget disease: when to treat and when not to treat. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 483-9.
26. Reid IR, Hosking DJ. Bisphosphonates in Paget's disease (review). *Bone* 2010; doi: 10.1016/j.bone2010.09.002
27. Silverman SL. Paget disease of bone. Therapeutic options (Review). *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 299-305.
28. Heaney RP, Armas LA, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-hydroxylation of vitamin D₃: relation to circulating vitamin D₃ under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1738-1742.
29. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone (seminar). *Lancet* 2008; 372: 155-63.
30. Altman RD, Johnston CC, Khairi MR, Wellman H, Serafini AN, Sankey RR. Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med.* 1973; 289:1379-1384.
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. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1996; 101:341-348.
33. Tan A, Goodman K, Walker A, et al. Long-Term Randomized Trial of Intensive Versus Symptomatic Management in Paget's Disease of Bone: The PRISM-EZ Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1165-1173. doi:10.1002/jbmr.3066
34. Reid IR, Lyles K, Sue G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget's disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2261-2270.
35. Alvarez L, Peris P, Pons F, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget's disease activity. *Arthritis Rheum.* 1997;40(3):461-468.

Tanım

Kemiğin osteoklastlar tarafından rezorpsiyonunun bozulduğu, kemikte jeneralize osteoskleroz ve yüksek kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile seyreden bir hastalıktır. KMY artışı, kemik gücünü artırmaz, aksine kemik mikromimarisini bozarak kırık riskinde artışa yol açar.

26.1 Sınıflandırma

Osteopetrozis, otozomal dominant osteopetrozis 2 (ADO2) ve otozomal resesif osteopetrozis (ARO) olarak iki başlık altında incelenmektedir. Önceleri otozomal dominant osteopetrozis 1 (ADO1) diye adlandırılan hastalığın, aslında Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) genini aktive eden bir mutasyondan kaynaklandığı, bunun da kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle, artık ADO1, LRP5 aktive edici gen mutasyonu olarak adlandırılmaktadır ve osteopetrozisten farklı bir hastalık olarak kabul görmektedir.

26.2 Otozomal Dominant Osteopetrozis (ADO2)

26.2.1 Klinik Bulgular

Osteopetrozis, ilk olarak 1904 yılında Alman radyolog olan Albers-Schönberg tarafından tanımlanmıştır. Önceleri Albers-Schönberg hastalığı olarak da adlandırılan otozomal dominant osteopetrozis 2 (ADO2) hastalığı, osteoklastların artışı ile karakterizedir ve bu hastalarda kemikteki rezorpsiyon lakunalarındaki asidifikasyondan sorumlu olan chloride transport sisteminde (CLC-7) bozukluk mevcuttur. CLC-7 genindeki mutasyonun bu hastalığa yol açtığı saptanmıştır.¹⁻³ Fakat, fenotipi ADO2 ile uyumlu olan hastaların yaklaşık %30'unda bu mutasyon saptanamamıştır. Bu hastalıkta kemik yapımı normaldir, fakat osteoklast fonksiyonlarında azalma mevcuttur.

ADO2'li hastaların kemik mineral yoğunluğu tüm kemiklerde artmıştır ve Z skorları +2 ile +12 arasında değişmektedir. ADO2'de genetik geçiş yüksek olmakla beraber asemptomatik taşıyıcılar da mevcuttur. Bu taşıyıcılarda Z skorları 0 ila +4 arasında değişmektedir.⁴

Hastalara tanı, genellikle adolesan dönemde veya erişkin yaşlarda konur. ADO2'li hastalarda kırık sıklığında artış mevcuttur. Kırık iyileşmesinde gecikme ve özellikle çene kemiğini tutan osteomyelit sıklığı artmıştır. ADO2'li hastalardan yapılan kemik biyopsilerinde, osteoklastların sayısında ve büyüklüğünde artış bulunmuştur. Bu hastalarda kemik yapımı normal seyrederken, kemik rezorpsiyonu olmamaktadır. Rezorpsiyonun olmamasının, lakunalara asit salgısının yeterli olamamasından kaynaklandığı saptanmıştır. ADO2'li hastalarda, tartrat rezistant asit fosfataz ve CK-BB düzeylerinde artış görülebilir.⁴

26.2.2 Tanı

Kemik grafiplerindeki görünüm tanı için tipiktir ve tanı koymak için ilk istenmesi gereken tetkik direk grafidir. Hastaların kemiklerinde yaygın osteoskleroz mevcuttur. Pelviste skleroz bantlar (kemik içinde kemik görünümü) ve vertebralarda sandviç vertebra görünümü izlenebilir. Hastalarda çok sayıda patolojik kırık izlenebilir. Kranyumda osteoskleroz belirgindir. Patognomik bulgular çok tipik olduğu için kemik survey tanı koymada yeterlidir. Genetik tarama çoğu zaman gerekmez.⁵

26.2.3 Tedavi

ADO2'in kesin tedavisi bulunmamaktadır. Bu hastalara kırık, osteomyelit ve sinir sıkışmalarına yönelik destekleyici tedavi verilmektedir.

26.3 Otozomal Resesif Osteopetrozis (ARO)

26.3.1 Klinik Bulgular

Otozomal resesif osteopetrozis (ARO), malign infantil osteopetrozis olarak da adlandırılmaktadır. Osteoklasttan zengin ve fakir olmak üzere formları mevcuttur. Sıklığı yaklaşık 250 000'de 1 olarak tahmin edilmektedir. Bu hastalıkta birçok genetik mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonlardan *TCIRG1*, *CLCN7*, *OSTM1*, *SNX10* ve *PLEKHM1* varlığında osteoklasttan zengin, *TNFSF11* ve *TNFRSF11A* mutasyonlarında ise osteoklasttan fakir ARO görülmektedir.⁶ *TCIRG1* ve *CLCN7*, mutasyonların %70'ini oluşturmaktadır.⁷ ARO'nu belirtileri doğumdan hemen sonra ortaya çıkar ve tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanabilir. Hastalık çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabildiğinden, sıklıkla atlanmaktadır. Ağır seyreden vakalarda kemik iliği gelişimi bozulmakta ve sonuç olarak hematolojik yetmezlikle kendini gösterebilmektedir. Hastalarda ekstremitelerde hematopoez ve hepatosplenomegali görülebilir. Kranyal foraminada darlık olabilmekte ve kranyal sinir basısı nedeniyle hastalarda görme ve işitmede azalma görülebilmektedir. Bu hastalarda hidrosefali, Chiari malformasyonu, osteoskleroz, boy kısalığı, malformasyonlar ve kırılabilir kemik görülebilmektedir. Hastalarda infantil dönemde patolojik kırıklar gelişir ve kırık iyileşmesi bozulmuştur. Diş gelişimi gecikmiştir ve diş çekimini takiben çene kemiğinde osteonekroz sık görülen bir komplikasyondur. Hastalar, hipokalsemi ve buna bağlı tetani ile de başvurabilirler.

Bazı mutasyonlar (OSTM1, CLCN7 gibi) gelişme geriliği, nöbet, hipotoni ve primer retinal atrofiye yol açabilmektedir. Tanıda EEG yararlı olmaktadır.

TCIRG1 mutasyonu olan hastalarda, osteopetrozis ve raşitizm birlikte bulunabilmektedir.

Laboratuvar bulguları arasında; hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidi, tartrat rezistant asit fosfataz yüksekliği ve kreatinin kinaz BB izoformunun yüksekliği sayılabilir.⁸

26.3.2 Tanı

Kemik grafilerinde diffüz osteoskleroz, kortikal kalınlaşma, medulla korteks ayrımının kaybolması, vertebra end platolarında fokal skleroza bağlı sandviç vertebra (diğer adıyla “rugger-jersey spine”), kemiklerde “Erlenmeyer Flask deformitesi” olarak adlandırılan tübüler kemiklerin yapımındaki bozukluk sonucu uzun kemiklerde eğrilme görülebilmektedir.⁹

Tanı, direk grafilerle konur, genetik test ile doğrulanabilir. Kemik grafileri tipiktir. Kemik biyopsisi tanı için gerekli değildir.

26.3.3 Tedavi

Tedavide erken dönemde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılabilir.^{10,11} Fakat nörodejeneratif hastalık HKHN ile engellenememektedir. OSTM1 ve CLCN7 mutasyonuna sahip olan vakalarda nörodejenerasyon görülebildiği için, bu hastalara HKHN yapmadan önce EEG ve MRI çekilmelidir. Mutasyon saptanan hastalarda en kısa zamanda HKHN yapılmalıdır. Diğer tedavi seçenekleri arasında, interferon gamma 1b, kalsitriol ve paratiroid hormon yer almaktadır. Gen tedavisi ve anne karnında HKHN gelecekteki tedaviler arasında yer almaktadır.⁶

26.4 Osteopetrozise Genel Yaklaşım

26.4.1 Tanı ve Takip

Osteopetrozis tanısı konur konmaz hangi form olursa olsun serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, intakt PTH, 25(OH)D, tam kan sayımı, LDH ve kreatin kinaz izoenzimleri (özellikle BB formu) istenmelidir. Tipik radyolojik bulgular bulunmadığı ve genetik testin mümkün olmadığı ancak ADO2'den şüphelenildiği durumlarda LDH, AST, tartrat rezistan asit fosfataz ve kreatin kinaz BB izoform artışı CLCN7 mutasyonu için tipiktir.

Kranyal sinir tutulumu, hidrosefali ve vasküler anormallikleri gösterebilmek için tanı sırasında bazal beyin MRI istenmesi önerilir. Kranyal sinir tutulumu saptanırsa BT de istenebilir. Optik sinir kompresyonu osteopetrozisin tüm formlarında sık görülür, başlangıçta ve 6 ayda bir göz muayenesi önerilir.¹²

DXA, tanı ve monitorizasyonda rutin olarak gerekli değildir. Yaşla birlikte KMY'nin artması hastalığın progresif seyrini gösterse de, osteopetroziste DXA kırık riskinin belirleyicisi değildir.

Osteopetrozis multidisipliner yaklaşım gerektirir. Hastalar tanı anında endokrinolog, oftalmolog, genetik uzmanı ve diş hekimi tarafından mutlaka değerlendirilmelidir. Daha sonra komplikasyonların gelişimine göre hematolog, ortopedist, nefrolog, nörolog, beyin cerrahı ve kulak burun boğaz uzmanları tarafında da değerlendirilmeleri gerekebilir.¹²

26.4.2 Tedavi

Eşlik eden hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm varsa kalsiyum ve vitamin D önerilmelidir. Kalsiyum ve vitamin D önerileri genel popülasyondaki gibidir. Kalsitriol nükleer faktör kapp-B'yi artırarak kemik rezorpsiyonunu artırabilir. Ancak yararı sınırlı vaka raporlarında gösterilmiştir ve etkisi uzun süreli değildir. Bu yüzden ilk seçenek olmamalıdır ve yüksek dozlarda verilmemelidir.

Kan transfüzyonu kararı semptomatik anemi varlığında hemoglobin düzeyine göre ve bir hematolog ile konsülte edilerek verilmelidir. Interferon gamma 1b ABD'de sadece malign infantil osteopetroziste kullanım onayı almıştır. Kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmez, sadece HKHN gereken ancak yapılamayan hastalarda ikinci seçenek olarak verilebilir.

Kemik iliği tutulumu olan ve 1 yaşın altındaki malign osteopetrozisli hastaların HKHN yapan merkezlere refere edilmesi gerekir. Nörolojik tutulum ve refrakter ağrısı olan hastalar da HKHN için değerlendirilebilir.¹²

Osteopetrozis Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Otozomal dominant osteopetrozis (Albers-Schönberg hastalığı) genellikle adolesan ve erişkin yaşlarda tanı konan ve kemiklerde osteoskleroz ile seyreden bir hastalıktır.
- Otozomal resesif osteopetrozis (malign infantil osteopetrozis) ise infantil dönemde tanı alır ve büyüme, gelişme geriliği eşlik eder ve mortalitesi yüksektir.
- Osteopetroziste kırık riski artmıştır ve enfeksiyonlara yatkınlık mevcuttur.
- Osteopetrozis tanısı radyografi ile ve genetik olarak konur.
- Laboratuvarında tartarat rezistant asit fosfataz ve CK-BB artmıştır.
- Otozomal dominant formda destekleyici tedavi yapılır (Sınıf D).
- Otozomal resesif formda, erken dönemde hematopoetik kök hücre nakli önerilir (Sınıf D).
- Otozomal resesif formun tedavisinde interferon gama, calcitriol, eritropoietin kullanılabilir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Pang Q, Chi Y, Zhao Z, et al. Novel mutations of CLCN7 cause autosomal dominant osteopetrosis type II (ADO-II) and intermediate autosomal recessive osteopetrosis (IARO) in Chinese patients. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015 Sep 22.
2. Del Fattore A, Cappariello A, Teti A. Genetics, pathogenesis and complications of osteopetrosis. *Bone*. 2008 Jan;42(1):19-29.
3. Coudert AE, de Vernejoul MC, Muraca M, Del Fattore A. Osteopetrosis and its relevance for the discovery of new functions associated with the skeleton. *International journal of endocrinology*. 2015;2015:372156.
4. Bollerslev J, Henriksen K, Nielsen MF, Brixen K, Van Hul W. Autosomal dominant osteopetrosis revisited: lessons from recent studies. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013 Aug;169(2):R39-57.
5. Benichou OD, Laredo JD, de Vernejoul MC. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone*. 2000 Jan;26(1):87-93.
6. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nature reviews Endocrinology*. 2013 Sep;9(9):522-36.
7. Pangrazio A, Caldana ME, Lo Iacono N, et al. Autosomal recessive osteopetrosis: report of 41 novel mutations in the TCIRG1 gene and diagnostic implications. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012 Nov;23(11):2713-8.
8. Blank R, Bhargava A. Osteopetrosis. <http://emedicine.medscape.com/article/123968-overview>; 2014.
9. Kirkland JD, O'Brien WT. Osteopetrosis - Classic Imaging Findings in the Spine. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015 Aug;9(8):TJ01-2.
10. Steward CG. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis. *Pediatric clinics of North America*. 2010; 57(1):171-80.
11. Kapelushnik J, Shalev C, Yaniv I, et al. Osteopetrosis: a single centre experience of stem cell transplantation and prenatal diagnosis. *Bone marrow transplantation*. 2001;27(2):129-32.
12. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, et al. Diagnosis and management of osteopetrosis: Consensus guidelines from the Osteopetrosis Working Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 102(9):3111-3123.

27

Osteogenezis İmperfekta

Tanım

Osteogenezis imperfekta (Oi), pek çok fenotipik özellikler gösterebilen kalıtsal bir bağ dokusu hastalığıdır. Genellikle tip 1 kollajenin kalite veya kantite değişikliği sonucu meydana gelir. Bunun sonucunda en çok tip 1 kollajenin en çok bulunduğu kemik etkilenir, ve otozomal dominanttır. Kemğin kollajen dışı matriksini oluşturan proteinlerde etkilenerek bu tabloyu oluşturabilir ve bunlar da genellikle otozomal resesifdir. Genellikle 'kırılgan kemik' veya 'cam kemik' hastalığı olarak bilinir. Tahmin edilen insidansı ortalama olarak 20.000 doğumda 1 civarındadır.¹ Hastalığın klinik sunumu çok geniş bir spektrum gösterir. Ciddi şekilde etkilenmiş kişilerde, basit travmalarla çok sayıda kemik kırıkları gelişebilir. Hastalığın en ağır tiplerinde, doğumda veya kısa süre sonra ölüm meydana gelir. Hafif tipleri ise çok daha geç dönemde klinik bulgu verebilir. Bunlar, bazen erken yaşta ortaya çıkan prematüre osteoporoz veya postmenopozal dönemde hızlanmış şiddetli osteoporoz ile kendini gösterebilir. En çok etkilenen kemik olsa da diş, cilt, ligamentler ve sklera da etkilenebilir.

27.1 Patogenez

Osteogenezis imperfekta, sıklıkla tip 1 kollajenin alfa-1 ve alfa-2 zincirlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar² veya Tip 1 kollajenin post-translasyonel modifikasyonunda görev alan proteinleri kodlayan genlerin mutasyonları nedeniyle ortaya çıkabilir.³ Oi fenotipine neden olabilecek 18 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Parental somatik mutasyonlarda mozaizm nedeniyle penetrasyon özellikleri farklı olabilir (Tablo 1).

27.2 Sınıflama

Osteogenezis imperfekta, ilk olarak 1979 yılında Sillence tarafından revizyondan geçirilerek, klinik, genetik ve radyolojik bulgulara göre 4 tip şeklinde sınıflandırılmıştır (Tablo 2).³ O dönemden bu yana, çok sayıda moleküler bozukluk ve farklı

Tablo 1. Osteogenezis İmpertekta klinik bulguları ve genetik tipler

Tip	Genetik	Hastalık Şiddeti	Kırık	Kemik Deformitesi	Boy	DI	Sklera	İşitme Kaybı
I	AD (COL1A1 veya COL1A2)	Hafif	Az veya çok	Bilinmiyor	Normal veya Hafif Kısa	Nadir	Blue	Başlangıçta %50
II (IIA - IIB)	AD (IIA - CO1A1 veya COL1A2) AR (IIB - CRTAP)	Perinatal lethal	Çoklu	Şiddetli	İleri derecede kısa	+	IIA - Koyu mavi IIB - Açık mavi	-
III	AD (COL1A1 veya COL1A2)	Şiddetli	Çoklu	Orta-Şiddetli	Çok Kısa	+	Doğumda mavi, yaşla birlikte normal	Sık
IV	AD (COL1A1 veya COL1A2)	Orta-Şiddetli	Çoklu	Hafif-Orta	Değişken Boy	+/-	Normal veya gri	Bazen
V	AD (IFITM5)	Orta	Hipertrofik kallusla çoklu	Orta	Değişken	Yok	Normal	Yok
VI	AR (SERPINF1); Nadiren parental mozaizm ile AD	Orta	Çoklu	Rhizomelic shortening	Hafif Kısa	Yok	Normal veya hafif mavi	Yok
VII	AR (CRTAP)	Orta	Çoklu	Evet	Hafif Kısa	Yok	Normal veya hafif mavi	Yok
VIII	AR (LEPRE1)	Letal/ öldürücü	Çoklu	Orta-Şiddetli	Kısa ekstremiteler/ Cüce	Yok	Normal	Bildirilmemiş
IX	AR (PPIB)	Letal/ öldürücü	Çoklu	Orta-Şiddetli	Kısa ekstremiteler/ Cüce	+	Mavi	Yok
X	AR (SERPINH1)	Letal/ Öldürücü	Çoklu	Şiddetli	İleri derecede Kısa	+	Mavi	Bildirilmemiş
XI	AR (FKBP10)	Şiddetli	Çoklu	Şiddetli	İleri Kısa	Yok	Normal	Bildirilmemiş
XII	AR (SP7)	Şiddetli	Çoklu	Şiddetli	Kısa	Yok	Normal	Nadiren
XIII	AR (BMP1)	Hafif-Şiddetli	Çoklu	Orta-Şiddetli	Kısa	Yok	Normal	Yok
XIV	AR (TMEM38B)	Şiddetli	Çoklu	Şiddetli	Kısa	Yok	Normal-Mavi	Yok
XV	AR (WNT1)	Şiddetli	Çoklu	Şiddetli	Kısa	Yok	Normal	Yok
XVI	AR (CREB3L1)	Şiddetli	Çoklu	Şiddetli	Kısa	Yok	Beyaz-Mavi	Bazen işitme kaybı
XVII	AR (SPARC)	Progresif şiddetli						
XVIII	AR (FAM64A=)	Orta-Şiddetli						Dismorfik bulgular, büyüme gecikmeleri
XIX	X Bağ (MBTPS2)	Orta Şiddetli						Pektus deformitesi
Sınıflanmamış	AR PLOD2	Orta Şiddetli						Eklem kontraktürleri
Sınıflanmamış	X Bağ. PLS3	Osteoporoz, kırık,						Kırıklı osteoporoz

DI: Dentinogenezis İmpertekta; AD: Otozomal dominant; AR: Otozomal resesif; COL1A1: kollajen, tip I, alfa-1; COL1A2: kollajen, tip I, alfa-2; CRTAP: kartilaj ilişkili protein; IFITM5: interferon ile uyarılan transmembran protein 5; SERPINF1: serpin peptidaz inhibitör; LEPRE1: lösin ve prolin zengen 1; PPIB: peptidil prolil izomeraz B; SERPINH1: serpin peptidaz inhibitör 1; FKBP10: FK506-bağlayıcı protein 10. SP7: Sp7 transkripsiyon faktörü; BMP1: kemik morfogenetik protein 1; TMEM38B: transmembran protein 38B; WNT1: Wnt aile üyesi tip 1; CREB3L1: cAMP-responsive element-binding protein 3-like 1.

Değiştirilerek alınmıştır; Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource, January 2005. Graphic 78737 Version 15.0

geçiş paternleri saptanmış ve her yeni bulgu osteogenezis imperfektanın farklı tipler şeklinde sınıflanmasına ve osteogenezis imperfekta tiplerinin 18'e kadar çıkmasına neden olmuştur. Yine, hastalık otozomal dominant geçişli bir bozukluk olarak tanınmış olmasına karşın, otozomal resesif geçişli tipleri de vardır^{3,4}. Klinik pratikte genel yaklaşım, orjinal Sillence sınıflaması korunarak klinik özelliklere göre değerlendirme yapılmasıdır (Tablo 3). Aynı genetik yapıya sahip olmasına rağmen klinik tablonun farklı olabileceği unutulmamalıdır.

Tablo 2. Klinik sınıflama (Sillence sınıflaması)

Klinik Sınıf	Klinik
Tip I	Orta, deformite oluşturmeyen fenotip
Tip II	Perinatal Ölüm
Tip III	Şiddetli, nonletal, progresif deformite
Tip IV	Orta Şiddette

Tablo 3. Klinik ve yaşa göre sınıflama

Yaş grubu	Yenidoğan	Çocuk	Erişkin
Klinik Özellikler	Klinik/Radyoloji/ Genetik	Klinik/Radyoloji/ Genetik	Klinik/Radyoloji/Genetik
Hafif	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü
Orta-Şiddetli	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü
Öldürücü	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü	Hafif/Orta-Şiddetli/ Öldürücü

27.3 Klinik Değerlendirme

Hastalığın en önemli klinik özelliği, yaşam süresince atipik ve fazla kırıklara yatkınlık olmasıdır. Tip 1 osteogenesis imperfekta gibi hastalığın oldukça hafif bir tipinde bile, hastaların sadece %10'unda çocukluk çağında kemik kırığı yaşanmamıştır. DXA ve kantitatif komputere tomografi ile yapılan kemik yoğunluk ölçümleri, hastalarda iskeletin en az bir bölgesinde önemli düzeyde azalmış kemik yoğunluğu olduğunu gösterir.⁴ Hastalıkla ilişkili diğer özellikler, bazı etkilenmiş kişilerde görülürken diğerlerinde görülmeyebilir. Bunlar; cilt kollajen dokusunun bozulmasına bağlı cilt çatlamaları, skleranın mavi renkli olması, genç erişkin yaşta başlayan işitme kaybı, dentinogenezis imperfekta, cilt ve eklemlerde hipermobilité, skolyoz, kısa boy ve ilerleyici iskelet deformiteleri, kafada sütürler boyunca gelişen düzensiz küçük kemiklerdir (Wormian kemikler). Bazı erişkin hastalarda, kalp kapak disfonksiyonu ve aort kökü dilatasyonu gibi kardiyovasküler komplikasyonlar da bildirilmiştir.⁴ Skolyoz ve baziler invajinasyon gibi deformitelerin, daha çok sekonder bozukluklar olduğu düşünülür. Aynı mutasyona sahip aile üyelerinde farklı klinik bulgular gelişebilir.

27.4 Tanı

Osteogenezis imperfektanın ağır tiplerinde, prenatal dönemde başlayan çok sayıda kırık vardır. Kemiklerde yaygın ekojenite azalması ve uzun kemikler, kafatası ve kostalarda deformiteler yapılan obstetrik ultrasonografide görülebilir.⁵ Ultrasonografik bulguların yanında gerekirse bir koriyon villus biyopsisi yapılarak, prokolajen elektroforezinde koriyon villus hücrelerinde anormal kollajen yapımının gösterilmesi tanıya yardımcı olabilir. Bazen de amniyosentez yoluyla elde edilen fetal DNA'nın ilişkili genler açısından moleküler analizi yapılabilir.⁶ Postnatal dönemde osteogenezis imperfektanın klinik tanısı semptom ve bulgulara dayanır. Kemik fragilitesi ile birlikte aile öyküsü veya diğer iskelet dışı bulgular varsa, tanı genellikle aşıkardır. Ancak, bu özelliklerin olmaması durumunda tanı zor olabilir. Halihazırda osteogenezis imperfekta için kolay ulaşılabilir ve net sonuç veren bir laboratuvar testi yoktur. Küçük bir deri biyopsisi kullanılarak, deri fibroblast kültüründen tip1 kollajen moleküllerinin yapı ve miktarları belirlenebilir. Bir diğer yol, lökositlerden elde edilen genomik DNA'dan tip 1 kollajen mutasyon taraması yapılmasıdır. Bu yolla, tip 1 kollajen gen mutasyonlarının %90 veya daha fazlası saptanabilir ancak negatif sonuçlar tanının dışlanmasını sağlamaz.³ Çünkü, osteogenezis imperfekta tipleri sadece tip 1 kollajen mutasyonları ile ilişkili değildir ve ayrıca, test %10 civarında yanlış negatif sonuç verebilir.

Genellikle kemik ve mineral metabolizması normaldir. Bazı tiplerinde nadiren alkalen fosfataz yüksek bulunabilir. Çocukluk döneminde hiperkalsüri, ileri derecede etkilenen bireylerde kemik yıkım belirteçlerinde artış görülebilir.

Genetik tanı; COL1A1 and COL1A2 mutasyonlarına beyaz kürelerden elde edilen örneklerde bakılabilir. Mutasyonların % 90'ı buradadır. Bulunamaz ise diğer genetik bölgelere bakılabilir.

Ayrırcı tanıda raşitizm, osteomalazi, osteoporoz ve diğer kemik hastalıkları düşünülmalıdır.

27.5 Takip

Klinik takip, kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, iskelet grafileri, işitme testi, solunum fonksiyon testi ve elektrokardiyografi ile yapılır. Semptom veya davranış değişikliği olması halinde nörolojik inceleme ve gerekirse kraniyal değerlendirme yapılır.

27.6 Tedavi

Tedavinin hedefi, kırık miktarını azaltmak, skolyoz ve diğer kemik deformitelerini önlemek, ağrıyı azaltmak ve hareket ve fonksiyonel yetenekleri arttırmak olmalıdır. Bu yüzden, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Osteogenezis imperfektada farmakolojik tedaviler etkin şekilde kırık riskini azaltmaz. Ancak, öncelikli olarak kalsiyum ve vitamin D eksikliklerinin yerine konması önerilir. Hafif olgular genellikle konservatif olarak tedavi edilirken, orta-ağır olgularda bisfosfonat tedavisi kullanılır.^{3,4} Bisfosfonatlar bu grup hastalarda lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu ve total kalça kemik mineral yoğunluğunu arttırabilir; kırık riskini de kısmen azaltabilir. Bisfosfonatlar ile tedaviye, gerekli olması halinde, çok erken yaşlarda başlanabilir.⁴ Genç kızlar ve premenopozal kadınlarda dikkatli kullanılmalı, ancak gereklilik olması halinde hastanın gebe olmadığı belirlendikten sonra tedaviye başlanmalıdır. Denosumab tedavisinin de çocukluk döneminde kullanımı ve olumlu sonuçlarıyla ilgili bazı çalışmalar vardır.⁷

Teriparatid tedavisi, lomber vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğunu ve kemik direncini arttırabilir.⁸ Kırık riski üzerine etkisi net değildir ve bisfosfonat tedavisine üstünlüğü bilinmemektedir. Büyüme hormon tedavisi, olumlu etkiler göstermekle birlikte kırık riskini azaltmamaktadır.⁹ Hücre transplantasyonları ile ilgili yeterli veri mevcut değildir.⁹⁻¹²

Osteogenezis imperfekta Tedavisi - TEMD Önerileri

- Öncelikle kalsiyum ve vitamin D eksiklikleri giderilmelidir (Sınıf D).
- Hafif olgular koruyucu önlemlerle izlenebilir (Sınıf D).
- Orta-ağır olgularda bisfosfonat/denosumab tedavisi kullanılmalıdır. Gerekli hallerde çocuklar, genç kız ve premenopozal kadınlarda da dikkatli olarak tedavi verilebilir (Sınıf B).
- Çoklu kırığı olan hastalarda teriparatid tercih edilebilir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Marini JC. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. *Advances in pediatrics*. 1988;35:391-426.
2. Prockop DJ, Kivirikko KI. Heritable diseases of collagen. *The New England journal of medicine*. 1984 Aug 9;311(6):376-86.
3. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1657-71.
4. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Current osteoporosis reports*. 2016 Feb;14(1):1-9.
5. Brons JT, van der Harten HJ, Wladimiroff JW, et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988 Jul;159(1):176-81.
6. van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, et al. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012 Jan;20(1):11-9.
7. Hoyer-Kuhn H, Rehberg M, Netzer C, Schoenau E, Semler O. Individualized treatment with denosumab in children with osteogenesis imperfecta - follow up of a trial cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Sep 18;14(1):219. doi: 10.1186/s13023-019-1197-z.
8. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *The Journal of clinical investigation*. 2014 Feb;124(2):491-8.

9. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010 Sep;163(3):479-87.
10. Firth H; Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis, Uptodate 2019
11. Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta. *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource*, January 2005. Graphic 78737 Version 15.0
12. Rossi et al Osteogenesis imperfecta *Curr Opin Pediatr* 2019, 31:000-000

Tanım

X' e bağlı hipofosfatemi (XLH) nadir görülen, herediter ve progresif bir kemik metabolizma hastalığıdır. Yaklaşık 20 000 canlı doğumda 1 görülür. Tüm hipofosfatemilerin %80' ini XLH oluşturur. Kalıtsal fosfat kaybının en yaygın nedenidir. Vakaların çoğu ailevidir, ancak sporadik de olabilir.¹

28.1 Patogenez

X' e bağlı hipofosfatemi patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Osteoblastlarda, osteositlerde ve dişlerde eksprese edilen ve hücre yüzeyinde protein kesici enzim kodlayan PHEX geninde gelişen inaktive edici mutasyonlara bağlı gelişen, dolaşımda fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) artışı ve idrarla fosfat kaybı ile seyreden, X'e bağlı dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. PHEX geninde yaklaşık 300 farklı mutasyon bildirilmiştir. Genotip-fenotip ilişkisi belirgin değildir. Klinik bulgular tüm mutasyon taşıyan bireylerde görülse de hastalığın şiddeti aynı ailedeki bireyler arasında farklı seyredebilir. Erkeklerde kadınlara göre daha ağır seyrettiğini gösteren çalışmalar vardır, ancak büyük serilerde cinsiyete göre klinik seyirde farklılık gösterilememiştir.^{1,2,3}

28.2 Klinik Bulgular

XLH' de klinik bulgular genellikle yaşamın birinci veya ikinci yılında gelişir.

Çocuklukta alt ekstremitte deformiteleri, büyüme hızında azalma, boy kısalığı ve vücut proporsiyonunda bozulma, kranyosinostoz, motor ve yürüme bozuklukları, osteomalasi, raşitizm, kemik ve eklem ağrıları, kas güçsüzlüğü, diş çürükleri, üç yaşından sonra gelişen dental apseler, Chiari malformasyonu ve psikososyal sorunlar önemli bulgulardır. Çocuk yürümeye başladıktan sonra yumuşak olan kemiklere binen yük nedeniyle ekstremitelerde eğrilme oluşur. Dişlerdeki mineralizasyonunun bozuk olması nedeniyle erken diş kayıpları ve dental abseler ortaya çıkabilir. Perio-dontal osteomalasi ve sement kaybı bildirilmiştir.

Tablo 1. Hipofosfatemî nedenleri

Barsaktan azalmış fosfat emilimi
<ul style="list-style-type: none"> • Diyetle ciddi fosfat kısıtlaması • Fosfat emiliminin inhibisyonu (fosfat bağlayıcılar, antiasitler, niasin) D vitamini eksikliği veya direnci • Kronik diyare, steatore
Ekstrasellüler alandan intrasellüler alana kaçış
<ul style="list-style-type: none"> • Malnütrisyonun iyileşme dönemi • Diyabetik ketoasidoz tedavisi sırasında • Solunumsal alkaloz (sepsis, anksiyete, mekanik ventilasyon, salisilat zehirlenmesi, hepatik koma, gut, alkoliklerde alkol yoksunluğu) • Hormonlar ve diğer ilaçlar (insülin, glukagon, epinefrin, dopamin, beta-2 agonistler, steroidler, ksantin türevleri) • Hızlı hücre yapımı (aç kemik sendromu, akut lösemi, Burkitt lenfoması)
İdrarla kayıp
<ul style="list-style-type: none"> • Primer ve sekonder hiperparatiroidi • D vitamini metabolizma hastalıkları (D vitamini eksikliği, D vitamin direnci) Hereditör hipofosfatemik rikets (X'e bağlı hipofosfatemik rikets, otozomal dominant ve otozomal resesif hipofosfatemik rikets) • Tümör ilişkili osteomalasi (onkojenik osteomalasi) • Böbrek tübülüs hastalıkları (Fanconi sendromu, kronik alkalizm) Metabolik asidoz İlaçlar (glukokortikoid, mineralokortikoid tedavi, asetazolamid, tenofovir, intravenöz demir, kemoterapi) Paratiroid hormon benzeri peptid (PTHrP) artışı • Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen tersiyer hiperparatiroidi
Renal replasman tedavileri

Erişkin dönemde hastalarda boy kısalığı, yük taşıyan ekstremitelerde eğrilme, osteomalasi, kemik ve eklem ağrıları, osteoartrit, fraktürler, psödofraktürler, spinal stenoz, ekstraosseöz kalsifikasyonlar (entezofitler, entezopatiler, spinal stenoz), diş ve ağız problemleri (periodontit), hafif-orta düzeyde işitme kaybı eşlik edebilir. Nadiren osteomalasi sebebiyle otik kapsülün uzamasına bağlı tinnitus ve Meniere hastalığı gelişebilir. Kranyosinostoz, Chiari I malformasyonu, kranyofasiyal anomaliler gelişebilir. İş gücü kaybına neden olabilir. Erişkinde fonksiyon kaybı, multipl komplikasyonların var olması aslında hastalığın yaşam boyu devam eden bir hastalık olduğunu göstermektedir.^{1,4}

Hipertansiyon XLH' de eşlik edebilir, bu birlikteliğin hastalık ile mi, hiperparatiroidi ile mi, yoksa kullanılan ilaçlarla mı ilişkili olduğu konusu net değildir.⁵

28.3 Laboratuvar

Hipofosfatemî ve fosfatürî: Hastalarda serum fosfor konsantrasyonu düşük, tübül maksimal fosfor reabsorpsiyonu (TmP/GFR) azalmıştır. Tedavi almayan hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonu normal, PTH normal/hafif yüksek, ALP yüksek/

bazen normal, 25 OH D konsantrasyonu normal, 1,25 hidroksivitamin D konsantrasyonu normal/hafif düşük bulunabilir. Hipofosfatemide 1,25 hidroksivitamin D konsantrasyonunun artması beklenirken 1,25 hidroksivitamin D konsantrasyonunun normal veya düşük bulunması XLH' de bu fonksiyonun bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir.^{1,4}

28.4 Tanı

Ayrırcı tanıda diğer hipofosfatemi nedenleri akla gelmelidir (*Bakınız: 23. Bölüm*).

Hipofosfatemik riketsli hastaların çocukları raşitizm bulguları ve komplikasyonlar gelişmeden taranmalıdır. Bebeklerde XLH düşündürcek biyokimyasal bulgular varsa 2-3 aylık iken taranmalıdır. Taramada serum fosforu, alkalen fosfataz ölçülür ve gerekli vakalarda renal fosfat ekskresyonu hesaplanır.

Ailesinde X' e bağlı hipofosfatemi öyküsü var olan çocukta düşük fosfor, yüksek alkalen fosfataz konsantrasyonunun varlığı tanıyı koydurur ve tedavi başlanması için yeterlidir. Tanıyı doğrulamak için PHEX gen mutasyon tayini genellikle gerekmez ama tanıyı doğrulamak, aktarım şeklini belirlemek ve genetik danışmanlık için gerekebilir.

Ailesinde XLH olmayan ama bacaklarda veya yük binen eklemlerde eğrilme gibi rikets bulguları olan çocuklarda hipofosfatemik rikets akla gelmelidir. Rikets tetkiki sırasında düşük fosfor konsantrasyonu ve normal/hafif yüksek PTH varlığı vitamin D eksikliğine bağlı gelişen nutrisyonel sebeplerden uzaklaştırır.

Ailevi olmayan vakalar ve atipik prezentasyonlu vakalarda, ayrıca ileri yaşta bulgu veren ve onkogenik osteomalasi şüphesi olan vakalarda PHEX gen mutasyon analizi ve serum FGF23 konsantrasyonunun ölçümü yol gösterici olur.

Bir hastada hipofosfatemi var ve uygunsuz FGF-23 artışı varsa FGF-23 ilişkili hipofosfatemi sebepleri düşünülür.

Babadan oğula geçmediği göz önünde bulundurulmalıdır

X' e bağlı hipofosfatemi şüphesi olan ancak ailesinde tanı konmuş vaka olmayanlarda tanı için gerekli testler:

- Serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ölçümü
- PTH, 25 OH D ve 1,25 dihidroksivitamin D ölçümü
- 24 saatlik idrar kalsiyum ekskresyonu
- TmP/GFR ve tübüler reabsorbsiyonun hesaplanması

28.5 Erişkinde Tedavi Hedefleri

Çocuklardaki tedaviden farklı olarak erişkin boya ulaşıldıktan ve epifiz plakları kapandıktan sonra tedavi hedefi kemik ağrılarının giderilmesi, mobilite kısıtlılıklarının önlenmesi ve kırık olursa kırığa yönelik tedavidir. X' e bağlı hipofosfatemili hastalarda hedefin normal fosfor düzeyi elde etmek olmadığı unutulmamalıdır.^{1,4}

Fosfat ve kalsitriol tedavisinden bağımsız olarak osteomalasi histolojik olarak devam eder ve persistan osteomalasi ilerleyen dönemlerde entezopati, artrit, kas ve iskelet sisteminde ağrı gibi durumların gelişmesinde rol alabilir.⁶

Asemptomatik erişkin hastaların tedavisi önerilmemektedir. Semptomatik erişkin XLH' de oral fosfat ve kalsitriol tedavisi uygulanır.

28.6 Erişkinlerde Konvansiyonel Tedaviler

Erişkinlerde çocuklarda gerektiğinden daha düşük dozlar önerilir. Fosfat ve kalsitriol ile konvansiyonel tedavinin iyi bir şekilde monitorize edilmesi gerekir. Ancak bu konuda standart bir yaklaşım yoktur.

28.6.1 Fosfat tedavisi

Fosfat tedavisi tek başına uygulandığında fosfatüride artışa ve sekonder hiperparatiroidiye sebep olur. Bu sebeple her zaman aktif D vitamini ile birlikte verilmelidir. Çocuklukta erken başlanan fosfat tedavisi kemik bulgularının hafif seyretmesini sağlayabilir.

Fosfat desteği sodyum ve potasyum bazlı tuzlar içeren oral solüsyon, kapsüller veya tabletler şeklinde verilebilir. Özel formül ile eczanelerde hazırlatılabilir.

Var olan fosfat tuzlarının fosfor içeriklerinde farklılıklar olması nedeni ile elementer fosfor miktarına göre doz ayarlaması yapılmalıdır. Önerilen fosfat miktarı 750-1600 mg/gün elementer fosfor olarak, 2-4 bölünmüş doz şeklindedir.

Gastrointestinal toleransı düşük olduğu için doz titre edilerek artırılabilir. Fosfat intestinal sistemden emiliminin azalması nedeni ile fosfat preparatları süt ve süt ürünleri gibi kalsiyum içeriği yüksek gıdalarla veya kalsiyum preparatları ile birlikte alınmamalıdır. Dental problemlere yatkınlık nedeniyle glukoz bazlı tatlandırıcılar içeren oral fosfat preparatları dikkatli kullanılmalıdır.^{1,4}

28.6.2 Kalsitriol tedavisi

Aktif D vitamin tedavisi ile amaç 1,25 dihidroksivitamin D eksikliğinin giderilmesi, sekonder hiperparatiroidinin önlenmesi ve intestinal fosfor emiliminin artırılmasıdır.

XLH' de tedavi ile fosfat konsantrasyonu arttıkça iyonize kalsiyum konsantrasyonu yavaşça düşer. Hipokalsemi ve 1,25 dihidroksivitamin D düzeyinin düşük olması sekonder hiperparatiroidiye sebep olur. Artan PTH konsantrasyonu idrar yolu ile fosfat atılımını artırır ve osteomalasiyi daha da fazla artırır ve oral tedavinin hedefine ulaşmasını önler.

Kalsitriol tedavisi intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu artırır. Hem kalsitriolün kendi etkisi hem de artan kalsiyum konsantrasyonu PTH düzeyini suprese etmeye yardımcı olur.

Önerilen kalsitriol dozu 0,5-1 mcg/gün genellikle ikiye bölünmüş şekildedir. Alfa-kalsidiol 0,75-1,5 mcg/gün dozunda kullanılabilir.

Çocukluk ve adolesan dönemde daha yüksek dozlara çıkılması gerekebilir. Hastada hipokalsemi, hipokalsiüri, artmış ALP ve PTH konsantrasyonları saptandığında aktif D vitamin dozunun yetersiz olduğu düşünülürken hiperkalsiüri varlığında aktif D vitamin dozu fazla geliyor olabilir.

28.6.3 D Vitamini tedavisi

Hastalarda D vitamin eksikliği varsa ve hastanın biyokimyasal parametreleri uygun ise küçük dozlarda kolekalsiferol veya ergokalsiferol ile D vitamin replasmanı da yapılabilir.

Fosfat ve kalsitriol ile tedavi edilen hastalarda en geç 6 ayda bir serum fosforu, kalsiyum, kreatinin, PTH monitorize edilmelidir. Düzenli monitorizasyon önemlidir çünkü yıllarca aynı dozda etkili ve güvenli olan dozda toksisite gelişebilir, hiperkalsemi ve hiperfosfatemî gelişebilir.

Gebelikte XLH' de tedavi verilir verilmemesi konusu da net değildir. Eğer hasta fosfat ve kalsitriol tedavisi altında gebe kaldıysa tipik olarak tedaviye devam edilir, ancak serum kalsiyumu, fosfor düzeyi takibi yanı sıra hiperkalsiürinin erken fark edilebilmesi için üriner kalsiyum atılımı da monitorize edilmelidir. Fetüsün plazma fosfat konsantrasyonu difüzyon yolu ile plasentadan geçişle sağlandığından gebelik öncesi döneme göre biraz daha yüksek tutulması düşünülebilir ve günlük fosfat dozları 2000 mg' a ulaşabilir. Laktasyonda da tedaviye devam edilmesi osteomalasiyi önler. Gebe kaldığında tedavi almayan hastalara gebelik boyunca tedavi başlanması genellikle gerekmez.^{1,4}

Erişkin XLH' de rutin olarak kalsitriol ve fosfor replasmanı yapılması konusu tartışmalıdır. Tedaviye başlamayı gerektiren presipitan faktörün ortadan kalkması ile tedavinin de kesilmesi hedeflenir. Örneğin kemik ağrısı nedeniyle tedaviye başlanan hastada ağrının geçmesi veya hafiflemesi ile tedavi kesilebilir, ancak bazı hastalarda tedavi kesildiğinde ağrı tekrar başlayabilir. Bu durumda nispeten küçük dozlarda kalsitriol ve fosfat ile kronik tedaviye devam edilir.^{7,8}

28.7 Burosumab

Rekombinan, FGF23' e karşı geliştirilen insan Ig G1 monoklonal antikorudur. XLH' de fosfat kaybı ve kemik mineralizasyon defekti mevcuttur. Dolaşımdaki FGF23' e monoklonal antikorun bağlanması ile FGF23 aktivitesi bloke olur, serum fosforu artar, ALP azalır, klinik bulgular ve rikets bulguları düzelir.

Burosumab XLH'li erişkinler ve ≥ 6 ay çocukların tedavisinde kullanımı için onay almıştır. İlaç ruhsatlarında EMA 0,4 mg/kg ve FDA 0,8 mg/kg, 2 haftada bir olacak şekilde başlangıç dozları onaylanmıştır.⁹

Erişkinde XLH ve/veya osteomalasiye bağlı günlük aktiviteleri kısıtlayan persistan kemik ve/veya eklem ağrısı, psödofraktür veya osteomalasi-ilişkili kırıkları olan hastalarda, konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veya yanıtızlık olan hastalarda veya hastalarda konvansiyonel tedaviyle ilişkili komplikasyon meydana geldiğinde burosumab tedavisi düşünülebilir.^{1,4}

Burosumab başlangıç dozu olarak 4 haftada bir subkutan yoldan 1,0 mg/kg (maksimum doz 90 mg) verilmesi önerilir. Doz, açlık serum fosfat düzeylerinin yaşa göre normal aralığının alt sınırına ulaşacak şekilde 0,4 mg/kg doz artışları ile titre edilmeli ve maksimum 2,0 mg/kg'e (maksimum doz 90 mg) çikilmalıdır.

Burosumab ın yarı ömrü 19 gün kadardır, pik konsantrasyona enjeksiyondan 7-11 gün sonra ulaşmaktadır. Burosumaba bağlı hiperfosfatemî gelişebilir. Bu nedenle başlangıçta titrasyon için son enjeksiyondan 7-11 gün sonra serum fosfor düzeyi ölçülmelidir. Elde edilen 3 aylık stabil doz sonrasında kararlı durumuna geçildiği kabul edilir. Bu aşamadan sonra izlemde hipofosfatemî olup olmadığını saptayabilmek için serum fosfat düzeyine enjeksiyonlardan önce bakılması önerilir. Burosumab dozunda 4 haftada birden daha kısa aralıklarla değişiklik yapılmamalıdır.^{1,4}

Serum fosfat düzeyleri yaşa göre normal aralıkta ise veya böbrek yetmezliği varsa ektopik kalsifikasyon riski artacağından burosumab başlanmamalı ve konvansiyonel tedavi ile birlikte verilmemelidir.^{1,4}

28.8 Komplikasyonlar

Fosfat ve kalsitriol tedavisine bağlı gelişen iki önemli komplikasyon nefrokalsinozis ve hiperparatiroididir.

Fosfat ve kalsitriol ile tedavi edilen XLH' li hastaların %80 kadarında renal ultrasonografi ile nefrokalsinozis saptanabilir. Nefrokalsinozis renal tübüler asidoz ile ilişkilidir.^{10,11} Renal kalsifikasyonlar primer olarak tübüllerde lokalize olur, sıklıkla da kalsiyum fosfattan oluşur.¹² Nefrokalsinozisin derecesi fosfatın dozu ile pozitif korelasyon gösterir. Nefrokalsinoz zaman zaman serum kreatinin artışına sebep olabilir ama tedaviye ara verilmesi ile geriler.¹⁰ Eski yıllarda yüksek dozlarda kullanılan D

vitamininin nefrokalsinozu artırarak böbrek fonksiyonlarında kayba neden olabilmekteydi. Günümüzde küçük dozlarda uygulanan fosfor ve kalsitrol tedavisi ile bu komplikasyon daha az ve hafif görülmektedir.

Nefrokalsinoz gelişiminde aralıklı olarak gelişen hiperkalsemi ve hiperkalsiürinin rol aldığı düşünülmektedir. Kalsitriol dozunun fazla olması veya oral fosfat suplementasyonuna kompliansın kötü olması sorumlu olabilir. Nefrokalsinoz riskini azaltmak için serum ve idrar kalsiyumunu monitorize etmek önemlidir. Hiperkalsemi veya hiperkalsiüri geliştiğinde kalsitriol dozu azaltılmalıdır. Yeterli olmadığı durumlarda tiyazid diüretiklerin ve/veya amilorid kullanımı nefrokalsinozun progresyonunu durdurabilir.¹³ Ayrıca hastalar için fosfat takviyesinin ne kadar önemli olduğu ve bu tedaviye sıkı uyum göstermelerinin önemi tekrar tekrar vurgulanmalıdır. Gerekli olması halinde idrar kalsiyum düzeyini, atılımını ve/veya kristalizasyonunu azaltacak; düzenli su tüketimi, potasyum sitrat uygulaması ve sodyum tüketiminin azaltılması gibi önlemlerin alınması önerilebilir.

XLH' de hiperparatiroidi de gelişebilir. Hipofosfatemiye rağmen bu hastalarda PTH sekresyonunda artış vardır. Tedaviyle fosfat replasmanı yapılması ile fosfor konsantrasyonunda az bir artış sağlanmasına rağmen PTH sekresyonu daha da artar. Bu sebeple fosforun çok da artırılması hedeflenmemelidir. Sekonder hiperparatiroidi uygun bir şekilde kontrol edilmez ise otonom hiperparatiroidi gelişebilir, bu durum tersiyer hiperparatiroidi olarak da adlandırılır. Serum PTH artışı olan hastalarda hiperparatiroidinin kontrolü için fosfat dozu azaltılabilir veya gerekli ise tüm tedaviye ara verilebilir. Serum kalsiyum düzeyi ve idrar kalsiyum ekskresyonu müsait ise kalsitriol dozu artırılarak PTH' nin supresyonu sağlanmaya çalışılabilir.

Bir vitamin D analogu olan parikalsitol veya bir kalsimimetik olan cinacalcet kullanılabilir. Eğer hiperparatiroidi medikal olarak düzeltilemiyorsa paratiroidektomi endikasyonu doğurabilir. Multiglandüler paratiroid hastalığı söz konusu olduğu için çoğu kez 3 ½ paratiroidektomi uygulanması gerekir.^{14,15,16}

28.9 Takip

Tüm XLH' li hastaların yaştan bağımsız olarak multidisipliner bir şekilde ve metabolik kemik hastalıklarında uzman bir ekip ile takip edilmesi önerilir. Bu ekipte aile hekimi, iç hastalıkları uzmanı, pediatrist, endokrinolog, radyolog, ortopedist, fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, romatolog, fizyoterapist, diş hekimi bulunmalıdır. Ayrıca kulak burun boğaz hastalıkları, göz hastalıkları ve beyin cerrahi uzmanlarına, psikologa, sosyal hizmet uzmanına da bazı vakalarda ihtiyaç duyulabilmektedir. Klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgular oldukça heterojendir, bu sebeple her hasta bireysel olarak değerlendirilmelidir.^{1,4}

Erişkin XLH' li hastalar 6-12 ayda bir mutlaka değerlendirilmeli, her vizitte boy, kilo, kan basıncı intermalleoler ve interkondiler mesafe ölçülmeli, raşitizm, ağrı, sertlik

ve yorgunluk varlığı sorgulanmalı, nörolojik muayene (kranyosinostoz ve spinal stenoz açısından) yapılmalıdır. Diş enfeksiyonlarının ve periodontitin önlenmesi için dişlerin çıkması sonrasında yılda iki kez diş hekimi ziyareti önerilir.^{1,4}

Kas-iskelet fonksiyonu değerlendirmesi ve ortopedik muayene yılda bir kez işitme problemi gelişirse 8 yaşından itibaren her yıl bir kere işitme değerlendirmesi yapılmalıdır.^{1,4}

Renal ultrasonografi 1-2 yılda bir tekrarlanmalıdır. Rekürrent baş ağrısı, kognitif fonksiyonlarda azalma veya nörolojik belirti varsa fundoskopi ve kranyal MR planlanmalıdır. Mümkünse her 2 yılda bir yaşam kalitesi de değerlendirilmelidir.

Biyokimyasal testlerden kalsiyum, fosfor, PTH, kreatinin düzeyleri, alkalin fosfataz (veya kemik spesifik alkalin fosfataz), 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, 25OHD konvansiyonel tedavi almakta olanlarda yılda 2 kez, burosumab tedavisi altında ise 3-6 ayda bir ölçülmelidir.^{1,4}

TEMD Önerileri

- XLH nadir, kronik ve multisistemik bir hastalıktır.
- Çoğu hastaya çocuklukta tanı konur. Ancak erişkin dönemde de hipofosfatemi varlığında akla gelmelidir.
- Asemptomatik erişkin hastaların tedavisi gerekmez.
- Semptomatik hastalarda fosfat replasmanı, aktif D vitamini (kalsitriol, alfa kalsidiol) önerilir. Bu tedaviler sırasında en önemli komplikasyonlar hiperparatioidi ve nefrokalsinozistir (Sınıf B).
- Tedavi altındaki hastaların serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, alkalin fosfataz, PTH, 25OHD düzeyleri ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı monitorize edilmelidir.
- İleri derecede semptomatik bireylerde Burosumab düşüğünebilir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:435-55.
2. Whyte MP, Schranck FW, Armamento-Villareal R. X-Linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4075-80.
3. Gaucher C, Walrant-Debray O, Nguyen TM, Esterle L, Garabedian M, Jehan F. PHEX analysis in 118 pedigrees reveals new genetic clues in hypophosphatemic rickets. *Hum Genet* 2009;125:401-11.
4. Turan S. Guidelines on the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *J Ist Faculty Med* 2020;83(Suppl.1):S1-S16. doi: 10.26650/IUITFD.2020.0200
5. Alon US, Monzavi R, Lilien M, et al. Hypertension in hypophosphatemic rickets--role of secondary hyperparathyroidism. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:155.

6. Marie PJ, Glorieux FH. Relation between hypomineralized periosteocytic lesions and bone mineralization in vitamin D-resistant rickets. *Calcif Tissue Int* 1983; 35:443.
7. Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, et al. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:879.
8. Connor J, Olear EA, Insogna KL, et al. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3625.
9. Lamb YN. Burosumab: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78:707.
10. Verge CF, Lam A, Simpson JM, et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991; 325:1843.
11. Seikaly M, Browne R, Baum M. Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1996; 97:91.
12. Alon U, Donaldson DL, Hellerstein S, et al. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse. *J Pediatr* 1992; 120:899.
13. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 2001; 108:E6.
14. Knudtson J, Halse J, Monn E, et al. Autonomous hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:199.
15. Carpenter TO, Olear EA, Zhang JH, et al. Effect of paricalcitol on circulating parathyroid hormone in X-linked hypophosphatemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3103.
16. Alon US, Jarka D, Monachino PJ, et al. Cinacalcet as an alternative to phosphate therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87:114.

29

Hipofosfatazya

Tanım

Alkalin fosfatazın dokuya özgü olmayan izoformunu (*tissue-nonspecific alkaline phosphatase* – TNSALP) kodlayan *ALPL* geninde fonksiyon kaybına yol açan mutasyonların neden olduğu nadir, kalıtsal bir metabolik hastalıktır. Kalıcı serum alkalin fosfataz düzeyi düşüklüğü ile karakterizedir.¹

29.1 Genel Bilgiler

Alkalin fosfatazlar, inorganik pirofosfat (PPi) ve piridoksal-5'-fosfat (PLP)'nin, ATP gibi nükleotidlerin ve osteopontin gibi proteinlerin defosforilasyonunu katalize eden enzimlerdir. İnsanda 4 farklı izoformunu kodlayan 4 ayrı gen mevcuttur. Dokuya özgü olan genler plasenta (*ALPP*), bağırsak (*ALPI*) ve germ hücreleri (*ALPG*) tarafından, dokuya özgü olmayan TNSALP izoformunu kodlayan gen (*ALPL*) ise karaciğer, kemik, böbrek ve diş dokusu tarafından ifade edilir.¹

PPi, fosfoetanolamin ve PLP TNSALP'nin fizyolojik substratlarıdır. Hipofosfatazyalı hastalarda ve TNSALP *knock-out* farelerde bu substratlar ekstraselüler alanda birikmektedirler. PPi mineralizasyonu güçlü bir şekilde inhibe eder. PLP ise B6 vitamininin dolaşımdaki başlıca formudur ve nörotransmitter sentezi için gereklidir.¹

29.2 Klinik Bulgular

Hipofosfatazya ilk kez 1948'de Dr. John Campbell Rathbun'un 1946 yılında takip ettiği bir erkek bebeğin bulgularını tanımlamasıyla literatüre girmiştir. Dr. Rathbun tarafından üç haftalık iken değerlendirildiğinde epileptik nöbetleri, kırıkları ve raşitizmi olan, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal/yüksek ve alkalin fosfataz düzeyi düşük olarak bulunan bu hasta iki aylık iken kaybedilmiştir.²

Hipofosfatazyada kemik, kas, böbrek, akciğer, gastrointestinal traktus, periferik ve santral sinir sistemi gibi farklı doku ve organlar etkilenebilir. Her yaşta görülebilen bu hastalıkta klinik bulgular çok değişkendir. Çok hafif formları olduğu gibi öldürücü olabilen formları da mevcuttur. Çok ağır formları yeni doğan ve süt çocukluğu döneminde mineralizasyonun olmaması ile kendini gösterir. Çok hafif formlarda ise çocuklarda ve erişkinlerde diş anomalileri, hafif kas ve iskelet problemleri

görülebilmektedir. Raşitizm benzeri deformiteler, osteomalazi, kırıklar, kökleri sağlam süt dişlerinin erken kaybı, boy kısalığı mevcuttur. Ağır formlarda ek olarak piridoksin bağımlı konvülsiyonlar, solunum ve böbrek problemleri, kronik ağrı, kas güçsüzlüğü ve kranyosinostozis görülebilmektedir.¹ Hipofosfazayanın klinik formları ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.³⁻⁵

Tablo 1. Hipofosfazayanın klinik formları ve karakteristik özellikleri³⁻⁵

Perinatal Hipofosfazaya

- Kilo alamama
- İritabilite
- Tiz sesle ağlama
- Periyodik apne
- Miyelofizik anemi
- İntrakranial hemoraji
- Konvülsiyonlar
- Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi
- Nefrokalsinozis ve böbrek hasarı

Benign Prenatal Form

- Çok nadir
- Prenatal başlangıç
- Spontan iyileşme
- İleri dönemde bulguların tekrar belirginleşmesi

İnfantil Hipofosfazaya

- Kranyosinostozis
- İntrakranial hipertansiyon
- Papilla ödemi
- Plagiosefali
- Geniş, kapanması geciken fontanel
- Metafiz anomalileri
- Çok kırılmalı kemikler
- Proptozis
- Hafif hipertelorizm
- Brakisefali
- Pnömoni
- Konvülsiyonlar

Juvenil hipofosfazaya

- 3 yaş öncesi diş kaybı
- Boy kısalığı
- Raşitizm
- İskelet deformiteleri
- Eğri bacaklar
- Dolikosefali
- Dövülmüş bakır manzarası
- Metafizlerde genişleme
- Proptozis

- Kranyosinostozis
- İntrakranial hipertansiyon
- Kronik tekrarlayıcı osteomyelit
- Sağırlık
- Büyüme hormonu eksikliği
- Hiperprostaglandinizm

Erişkin Hipofosfazaya

- Tipik olarak orta yaşta prezentasyon
 - Erken süt dişi kaybı
 - Raşitizm öyküsü
- Kalıcı diş kaybı
- Tekrarlayan metatarsal stres kırıkları
- Femur proksimalinde ve lateral subtrokanterik bölgede psödofraktürler
- Yürüyüş bozuklukları
- Kalsiyum pirofosfat artropatisi
- Kalsifik periartrit
- Ligaman ossifikasyonu
- Tekrarlayan kırıklar
- İskelet ve eklem ağrıları
- Kas güçsüzlüğü
- Başağrısı
- Uyku bozuklukları
- Depresyon
- Anksiyete bozukluğu
- Nöropati
- İştih kaybı
- Vertigo

Odontohipofosfazaya

- Alveolar kemik
- Diş sürme
- Diş sementi
- Diş minesini
- Dentin-pulpa kompleksi
- Diş anatomisini ilgilendiren sorunlar

29.3 Tanı

29.3.1 Laboratuvar

Klinik bulgulara ek olarak yaşa ve cinse göre düşük serum ALP aktivitesi (<40 IU/L) karakteristiktir. Ek olarak artmış plazma PLP veya idrar fosfoetanolamin düzeyi tanıyı destekler. Test öncesi B6 vitamini desteği alınması plazma PLP düzeyinin yanılışlıkla yüksek çıkmasına neden olabilir ve bu nedenle önerilmez.^{3,4}

29.3.2 Görüntüleme

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri (X-ray) ve diğer görüntüleme yöntemleri hem tanı hem de takipte yardımcıdır. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünün tanısallık değeri yoktur. Kırıklara rağmen yüksek lomber vertebra KMY görülebilir.^{3,4}

29.3.3 Genetik İnceleme

ALPL geni kromozom 1p36.12 bölgesinde yer almaktadır. Günümüze kadar bu gende 400'den fazla mutasyon saptanmıştır. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme özellikleri hipofosfatazya ile uyumlu hastalarda genetik inceleme ile tanı doğrulanır. Hipofosfatazya prevalansı Fransa ve Kuzey Avrupa'da ağır form için 1/300 000, orta ağır form için 1/6370 olarak bulunmuştur. Mutasyonlar OR veya OD geçiş gösterebilir. Ağır formlar OR geçişlidir. OD geçişte penetrans farklıdır. Hastalığın ekspresyonu aynı aile içinde bile farklılık gösterebilir. Dominant negatif etki gözlenebilir. OR geçişte ise penetrans tamdır.^{5,6}

29.4 Ayırıcı Tanı

Hipofosfatazya kalıcı alkalin fosfataz düşüklüğü (hipofosfatazemi) ile karakterizedir. Bununla birlikte hipofosfatazemiye yol açan pek çok sebep vardır. Bu sebepler Tablo 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.³

Tablo 2. Hipofosfatazemi sebepleri³

Kardiyak by-pass cerrahisi	Süt-alkali sendromu
Çölyak hastalığı	Multipl miyelom
Klofibrat tedavisi	Osteogenesis imperfekta, Tip II
Kleidokranial displazi	Pernisyöz ya da ağır anemi
Cushing sendromu	Radyoaktif ağır metaller
Hipofosfatazya	Açlık
Hipotiroidi	C vitamini eksikliği
Uygun olmayan kan alımı (oksalat, EDTA)	D vitamini intoksikasyonu
Uygun olmayan referans aralığı	Wilson hastalığı
Masif transfüzyon	Hemokromatozis
	Zn ²⁺ ya da Mg ²⁺ eksikliği

29.5 Tedavi

Ağır klinik formlarda solunum desteği gerekebilir. Nöroşürjik girişimler, kemik iliği - kök hücre transplantasyonu, büyüme hormonu tedavisi, glukokortikoidler ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar uygulanan tedaviler arasındadır. Ağrıyı dindirmek amacıyla analjezikler de kullanılmaktadır.⁴

Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalsiüriye neden olabileceği için kalsiyum ve/veya D₃ vitamini tedavisi önerilmez, ancak sekonder hiperparatiroidiyi önleyecek düzeyde verilebilir.⁴

Bifosfonatlar PPI analogları olduğu için hidrokksiapatit formasyonunu baskılayarak kırık riskini artırır. Bu nedenle hipofosfatazya hastalarında bifosfonat tedavisinden kaçınılmalıdır.⁴

29.5.1 Teriparatid

Tedavi amacıyla teriparatid kullanılan hastalarda ağrıda azalma, radyolojik olarak psödofraktürlerde ve stres kırıklarında iyileşme, biyokimyasal parametrelerde ve kemik dansitesinde iyileşme, ALP düzeylerinde artış, PLP konsantrasyonunda azalma, lomber vertebra KMY ölçümünde artış ve femoral KMY'de stabilleşme görülmüştür. Bununla birlikte teriparatide cevap altta yatan mutasyona göre farklılık gösterebilir. Teriparatid epifizler açık ise kullanılmamalıdır ve tedavi süresi iki yılı aşmamalıdır.⁴

29.5.2 Monoklonal antisklerostin antikoları

Tedavide monoklonal antisklerostin antikoları da denenmiş ve kemik oluşumunda artış, kemik rezorbsiyonunda azalma ve KMY'de artış gözlenmiştir.⁴

29.5.3 Enzim replasman tedavisi (ERT)

Bu amaçla ilk defa Paget hastalığı nedeniyle takip edilen hastaların ALP'den zengin plazması ve daha sonra saflaştırılmış insan karaciğer ve plasenta ALP'si kullanılmış ve sonuç başarısız olmuştur. Plazmada enzim aktivitesini arttırmak değil de kemik hücrelerinde TNSALP ekspresyonunu arttırmak fayda sağlayabilir diye düşünülmektedir.⁷

Hipofosfatazya hastalarında kullanılmak üzere 2004 yılında ENB-0040, şimdiki adıyla asfotaz alfa enzimi üretilmiş ve 2015 yılında Japonya, Avrupa, Kanada ve ABD'de perinatal, infantil ve juvenil başlangıçlı hipofosfatazya hastalarında kullanım onayı almıştır.⁷ Kemik mineralizasyonuna, büyümeye, solunum fonksiyonlarına, hareket kabiliyetine ve hayat kalitesine olumlu etkisi olan bu tedaviyi alan hastaların 1 yaşında hayatta kalma oranı %42'den %95'e, 5 yaşında hayatta kalma oranını ise %27'den %84'lere yükselmiştir.⁷ İyileşmeyen, cerrahi tedavi gerektiren kırıklarda çok iyi sonuçlar alınabilmektedir.⁸

Tedavi amacıyla önerilen doz haftada 3 kez 2 mg/kg vücut ağırlığı ya da haftada 6 kez 1 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. ERT kullanım önerileri Tablo 3'te ayrıntılı

olarak belirtilmiştir.⁷ Enzim replasman tedavisi (ERT) çok pahalı bir tedavidir. Erişkin hastalarda ülkemizde halen geri ödemesi yoktur. Bu tedaviden fayda göreceği düşünülen hastalara endikasyon dışı başvuru yapılarak kullanım onayı alınabilmektedir. Tedavi maliyeti de göz önüne alındığında kullanımının seçilmiş bir hasta grubu ile sınırlandırılması uygundur.

Tablo 3. Hipofosfazyada enzim replasman tedavisi kullanım önerileri⁷

<18 yaş

- Diş kaybı
- Kranyosinostozis
- Yürüyüş bozukluğu
- Gelişme geriliği
- İskelet deformitesi
- Kırıklar

Kas-iskelet ağrıları nedeniyle reçeteli ağrı kesici kullanma gereksinimi

Hareketi güçleştiren poliartrpati ve/veya kondrokalsinozis

Major frajilite kırıkları

Kırık iyileşmesinde gecikme ya da kaynamama

- Bu nedenle ortopedik cerrahi gereksinimi

Fonksiyon kaybı

DXA'da KMY'de azalma

- Postmenopozal kadınlarda ve ≥ 50 yaş erkeklerde T-skor ≤ -2.5
- Daha genç hastalarda Z-skor ≤ -2.0

Nefrokalsinozis

29.5.4 ERT yan etkileri

En sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesi ile ilişkilidir. Lipodistrofi, hipersensitivite reaksiyonları ve ektopik kalsifikasyonlar da görülebilir. Olası yan etkiler ayrıntılı olarak Tablo 4'te gösterilmiştir.⁷ Uzun süreli kullanımına ait veriler ışığında oldukça güvenli bir tedavi olduğu bildirilmiştir.⁹ Bununla birlikte hastaların yakın takibi gerekmektedir.¹⁰ Bazı vaka bildirimlerinde ligaman ossifikasyonuna bağlı spinal kord basısı gibi yan etkilerin gözlenmesi sebebiyle erişkinler için 6 ay süreyle 1 mg/kg/gün atak tedavisi sonrasında 1-1.5 mg/kg/hafta dozu ile devam edip, ALP düzeylerini 1000 ile 2500 IU/L arası tutmak makul bir yaklaşım olabilir.¹¹

Tablo 4. Enzim replasman tedavisinin yan etkileri⁷

Enjeksiyon bölgesi ile ilişkili (%63)

Lipodistrofi (%28)

Ektopik kalsifikasyonlar (%14)

- Kornea
- Konjonktiva
- Böbrek
- Vasküler?
- Kalp kapaklarında?

Hipokalsemi (<%1)

Anafilaksi (<%1)

Hipersensitivite reaksiyonları (%12)

- Bulantı, kusma
- Eritem
- Ateş
- Ağrı
- Titreme
- Oral hipoestezi
- Başağrısı
- Flushing
- İritabilite

Hipofosfatazya nadir hastalıklar grubundadır. Ağır formlarına kolaylıkla tanı konabilmektedir, bununla birlikte asemptomatik olan ya da hafif bulgularla seyreden ve farkındalığın düşük olması nedeniyle tanı konamayan hastaların varlığı aslında hastalığın prevalansının daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Geçici alkalin fosfataz düşüklüğü pek çok nedenle görülebilir. Kalıcı hipofosfazemisi olan hastalarda hipofosfatazya mutlaka akıla getirilmeli ve gerekli incelemeler tamamlanarak ayırıcı tanı yapılmalıdır. Tanı konması asemptomatik ya da hafif klinik seyirli hastalarda ERT yapılmasa bile hastalara zararı olabilecek fazla miktarda kalsiyum ve D vitamini desteklerinden ya da kırık riskini arttıracak bifosfonat gibi tedavilerden kaçınılması açısından önemlidir.

Hipofosfatazya Tanı ve Tedavisi – TEMD Görüş ve Önerileri

- Hipofosfatazya klinik bulgulara ek olarak yaşa ve cinsine göre düşük serum ALP aktivitesi (<40 IU/L) olan hastalarda mutlaka akıla getirilmelidir.
- Ayırıcı tanıya giren ve hipofosfazemiyeye yol açabilecek diğer sebepler gözden geçirilmeli ve mümkünse düzeltilmelidir.
- Artmış plazma PLP veya idrar fosfoetanolamin düzeyi tanıyı destekleyici bulgulardır.
- ALPL geninde mutasyonların gösterilmesi ile tanı kesinleştirilir (Sınıf A).
- Glukokortikoidler, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar ve analjezikler uygulanan tedaviler arasındadır (Sınıf D).
- Kalsiyum ve/veya D₃ vitamini tedavisi hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve hiperkalsiüriye neden olabileceği için önerilmez, ancak sekonder hiperparatiroidiyi önleyecek düzeyde verilebilir (Sınıf D).
- Kırık riskini arttırabileceği için hipofosfazemiyeye hastalarında bifosfonat tedavisinden kaçınılmalıdır (Sınıf D).
- Stres kırıklarının, psödofraktürlerin iyileşmesini sağlamak amacıyla teriparatid tedavisinden faydalanılabilir (Sınıf D).
- ERT erişkin hipofosfazemiyeye hastalarında çok maliyetli bir tedavi olması nedeniyle çocukluk çağı başlangıçlı, gerçekten fayda görebilecek sınırlı bir hasta grubuna uygulanmalıdır (Sınıf D).
- Tedavi amacıyla önerilen doz haftada 3 kez 2 mg/kg vücut ağırlığı ya da haftada 6 kez 1 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir (Sınıf A).
- Yan etkilerin azaltılması açısından idame tedavisi olarak daha düşük dozlar da önerilebilir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Liedtke D, Hofmann C, Jakob F, Klopocki E, Graser S. Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase-A Gatekeeper of Physiological Conditions in Health and a Modulator of Biological Environments in Disease. *Biomolecules*. 2020;10(12):1648.
2. Mumm S, Jones J, Finnegan P, Whyte MP. Hypophosphatasia: molecular diagnosis of Rathbun's original case. *J Bone Miner Res*. 2001;16(9):1724-7.
3. Whyte MP. Hypophosphatasia - aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233-46.
4. Villa-Suárez JM, García-Fontana C, Andújar-Vera F, González-Salvatierra S, de Haro-Muñoz T, Contreras-Bolívar V, et al. Hypophosphatasia: A Unique Disorder of Bone Mineralization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4303.
5. Bloch-Zupan A, Vaysse F. Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. *Arch Pediatr*. 2017;24(5S2):5S80-5S84.
6. Komaru K, Ishida-Okumura Y, Numa-Kinjoh N, Hasegawa T, Oda K. Molecular and cellular basis of hypophosphatasia. *J Oral Biosci*. 2019;61(3):141-8.
7. Bianchi ML, Vai S. *Therapeutic Enzymes: Function and Clinical Implications*, Springer Nature, 2019 pp 201-32.
8. Klidas P, Severt J, Aggers D, Payne J, Miller PD, Ing SW. Fracture Healing in Two Adult Patients With Hypophosphatasia After Asfotase Alfa Therapy. *JBMR Plus*. 2018;2(5):304-7.
9. Kishnani PS, Rockman-Greenberg C, Rauch F, Bhatti MT, Moseley S, Denker AE, et al. Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia. *Bone*. 2019;121:149-62.
10. Kishnani PS, Rush ET, Arundel P, Bishop N, Dahir K, Fraser W, et al. Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa. *Mol Genet Metab*. 2017;122(1-2):4-17.
11. Laroche M, Couture G, Faruch M, Ruysen-Witrand A, Porquet-Bordes V, Salles JP, et al. Hypophosphatasia: A Case of Two Patients With Spinal Cord Compression From Increase in Ligamentous Ossifications During Treatment. *JBMR Plus*. 2021;5(4):e10449.

Tanım

Hiperostosis frontalis interna (HFİ), frontal kemik iç tabulasında kanselöz kemik oluşumu sebebiyle kalınlaşma meydana gelmesidir.

30.1 Genel Bilgiler

İlk olarak 1719'da Morgagni tarafından, virilizm ve obezite ile karakterize daha genel bir sendromun parçası olarak tanımlanmıştır.¹

Frontal kemik üç tabakadan oluşur: iç tabula, ortada diploe tabakası, dış tabula. HFİ'de iç tabulada kanselöz kemik oluşumu sebebiyle nodüler protrüzyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu nodüler protrüzyonlar, orta hattın her iki tarafında olabilir, ancak orta hat korunmaktadır. Simetrik veya asimetrik tutulum gözlenebilmektedir.

Klinik pratikte, farklı sebeplerle yapılan kraniyal görüntülemelerde insidental olarak HFİ saptanabilmektedir. HFİ prevalansı ile ilgili net bir bilgiye sahip olmak güçtür. Otopsi serilerinde ya da radyolojik görüntülemelerin retrospektif analizinde HFİ prevalansının %5-12 arasında olduğu düşünülmektedir. Yaşla birlikte sıklığı artar ve >80 yaşındaki kişilerde HFİ sıklığı %44.2 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir.² Japonya'da yapılan bir çalışmada HFİ sıklığının çok daha düşük (%0.13) olduğu bildirilmiştir.³

HFİ, ilişkili olabildiği klinik durumlar sebebiyle farklı bilim dallarının ilgi alanına girmektedir. Endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları, anatomi, radyoloji, patoloji, nükleer tıp, kraniyofasiyal cerrahi, onkoloji, paleopatoloji ve antropoloji dergilerinde HFİ ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır.

30.2 Etiyopatogenez

Yayınlanan vaka raporları ve çalışmalardan elde edilen sonuçlar, obeziteli, postmenopozal kadınlarda HFİ'nin daha fazla saptandığını göstermiştir.^{1,3,5-7} Ayrıca oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi veya meme kanseri olan

kişilerde de HFİ sıklığının arttığı öne sürülmektedir.⁷ Androjen deprivasyon tedavisi alan erkeklerde HFİ sıklığının arttığı gösterilmiştir.⁸ Hormonal faktörlerle ilişkili olması (postmenopozal östrojen eksikliği veya androjen deprivasyonu) ve ileri yaşlarda daha sık görülmesi, HFİ'nin vasküler disregülasyon sonucunda oluşabileceğini düşündürmektedir. HFİ oluşumu sırasında gerekli neovaskülarizasyonda 'VEGF' nin rol aldığını öne süren yayınlar mevcuttur.³ Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tablo 1. Hiperostosis Frontalis Interna ile ilişkili olduğu düşünülen faktörler.

İleri yaş
Kadın cinsiyet
Obezite
Menopoz
Diyabet
Androjen deprivasyonu (erkek)
Virilizm
Nörolojik, mental bozukluklar, psikoz
Yaşam stili değişikliği (modern yaşam stili; son yüzyılda daha sık)

30.3 Kavramlar ve Sınıflama

Sherwood Moore ve ark. HFİ ile ilgili birçok çalışması yayınlanmıştır. İlk sınıflama Moore tarafından 1936'da radyografik (XR) olarak yapılmıştır.^{4,5}

- Hiperostosis Frontalis ve Hiperostosis Frontalis Interna kavramları genel olarak eş anlamlı kullanılmaktadır. Frontal kemiğin iç tabulasında kanselöz kemik oluşumunu tanımlar.
- Hiperostosis Calvaria Diffusa (Hiperostosis Calvaria Interna ve Hiperostosis Kranialis Diffusa olarak da adlandırılmıştır): Tüm kalvaryum kemiklerinde kalınlaşmayı tarif etmektedir.
- Hiperostosis Frontoparietalis: Frontal ve pariyetal kemiğin iç tabularında kalınlaşmayı tanımlar.
- Nebula Frontalis: Frontal kemikte daha düz uniform kalınlaşma.

Herskovitz ve arkadaşları 1999'da HFİ için yeni bir sınıflama metodu önermiştir.⁶

- Lezyonun yaygınlığı: çapı, kalınlığı, boyutu
- Görünüm: izole veya devamlı
- Sınırlar: iyi sınırlanmış veya sınırları tam belli değil
- Şekli: yuvarlak veya lobüler veya elonge

- Frontal kemikteki yer: anterior veya posterior veya orbital tavan
- Diğer kemiklerde tutulum: parietal veya sfenoid veya temporal kemik

Bu bulgulara göre makromorfolojik olarak HFİ'yi 4 tipte incelemiştir.⁶

Tip A: izole eleve kemik adacıkları; tek veya multipl, unilateral veya bilateral; keskin sınırlıdır. Boyut <10 mm'dir ve genellikle frontal kemiğin anteromedialinde yerleşir.

Tip B: nodüler büyüme mevcut; sınırları keskin değildir; hafif elevasyon vardır; frontal kemiğin <%25'ini kaplar.

Tip C: yaygın nodüler büyüme mevcut; frontal kemik alanının %50'sine kadar kaplayabilir.

Tip D: frontal endokraniyal yüzeyin %50'sinden fazla kemik büyümesi ve düzensiz elevasyon mevcuttur.

30.4 Klinik Bulgular

HFİ'nin etiyopatogenezi gibi klinik önemi tam olarak ortaya koyulamamıştır.

Genellikle asemptomatiktir, klinik semptom veya bulguya neden olmaz. Baş ağrısı, dura irritasyonu ve basınç sebebiyle beyin atrofi ile ilişkilendirildiği yayınlar vardır.^{2,5,7,9}

Sıklıkla, radyolojik görüntülemelerde insidental olarak saptanır. Baş ağrısı şikâyetiyle veya başka sebeplerle çekilen kraniyal görüntülemelerde (direk grafi, MR, tomografi) HFİ saptanabilmektedir. Radyolojik görüntülemelerden ve otopsi çalışmalarından elde edilen bulgulara göre, HFİ'de orta hattın tutulmadığı, orta hat-sağittal sinüs hizasını posteriora middle menegial arter hizasını geçmediği bilinmektedir.²

Hiperostosis Frontalis Interna altta yatan klinik durumlara eşlik edebilmektedir. Morgagni-Stewart-Morel Sendromu, HFİ ile birlikte, virilizm, obezite ve nörolojik ve mental bozuklukların (örn; psikoz) görülmesi olarak tanımlanmıştır.¹⁰ Metabolik kraniyopati olarak da adlandırılmıştır. Şizofreni hastalarında saptanan HFİ ile ilgili vaka raporları mevcuttur.¹¹ Troell-Junet Sendromu, HFİ ile birlikte akromegali, diyabet ve toksik guatr birlikteliğini tanımlamaktadır.¹²

Açıklanamayan ALP yüksekliğini araştırmak amacıyla yapılan kemik sintigrafisi taramalarında da HFİ insidental bir bulgu olarak saptanabilmektedir.

Bir kadavranın tomografik görüntülemesinin incelendiği bir çalışmada, iç tabulada diploizasyon net bir şekilde ortaya koyulmuştur.³

30.5 Tanı ve Ayırıcı Tanı

HFİ ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken klinik durumlar ve ayırt edici özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir. Görüntüleme yöntemlerinde HFİ saptanan bir hastanın öyküsünde ve fizik muayenesinde, obezite, menopoz, diyabet veya başka bir endokrinopati olup olmadığı değerlendirilmelidir. Biyokimya parametreleri, paratiroid hormon ve IGF-1 düzeyinin ölçümü ayırıcı tanıda yol göstericidir. Direk grafinin yetersiz olduğu durumlarda, iç ve dış tabula ve diploik boşluğu daha iyi değerlendirmek için tomografi çekilebilir. Şüphelenilen durumlarda, kosta ve vertebra grafilere ve diğer uzun kemik grafilere çekilebilir. Açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliği için yapılan kemik sintigrafisinde de HFİ saptanabilmektedir.

Tablo 2. Hiperostosis Frontalis interna ayırıcı tanısı.

Kalvaryumu Tutabilen Hastalıklar	Ayırt Edici Özellik
Primer Hiperparatiroidizm	Kafa kemiklerinde "tuz biber" görünümü Trabeküler kemik yıkımı sebebiyle iç tabula, dış tabula ve diploik boşluk ayırımı güçleşir
Akromegali	Periosta yeni kemik oluşumu İç ve dış tabulada kalınlaşma Bilateral frontal bossing
Paget Hastalığı	Litik faz: esas olarak frontal kemikte iyi sınırlı radyolüsen litik lezyonlar, kortikal kalınlaşma, iç ve dış tabulada ve diploe tabakasında osteosklerotik değişiklikler Osteoblastik faz: diploe tabakasında belirgin kalınlaşma, artmış skleroz, "atılmış pamuk" görünümü Mikst faz: litik ve sklerotik fazın birlikteliği
Metastatik Tümörler	Litik metastaz (tiroid veya renal hücreli kanser) veya sklerotik metastaz (meme veya prostat kanseri) veya litik-sklerotik metastatik lezyonların birlikteliği görülebilir.
Multiple Myeloma	"Zimba deliği" şeklinde litik lezyonlar Küçük, sınırları tam belli olmayan diffüz litik lezyonlar
Fibröz Displazi	İç ve dış tabula incelmış Sklerotik form: "buzlu cam" görünümü, diploe tabakasında matriks genişlemesi Litik form: radyolüsen görünüm Psödopagetik form: litik ve sklerotik alanlar
Osteopetrozis	Tüm kafatası progresif olarak kalınlaşır. Yoğun bir skleroz mevcuttur. İç ve dış tabulada kalınlaşma ve diploe tabakasında genişleme mevcuttur. "Hair-on-end" görünümü
Ossifying Fibroma (OFD)	Korteksin eksternal yüzeyi genişlemiş veya incelmış olabilir. İntrakortikal osteolitik izlenir. Osteolitik alanlar kabarcıklar şeklinde görülür.
Van Buchem Hastalığı (Kortikal Hiperostosis Generalizata)	Kalvarium, kafa kaidesi, mandibula, klavikülalar ve kostaalarda osteosklerozun olduğu endosteal hiperostozis ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır.
Talasemi majör, orak hücreli anemi, G6PD eksikliği, demir eksikliği anemisi, herediter sferositoz	Diploik boşlukta belirgin genişleme; iç ve dış tabulada incelmeye: "Hair-on-end" görünümü

30.6 Tedavi

Altta yatan bir hastalık saptandıysa, tedavisi yapılmalıdır.

Baş ağrısının semptomatik tedavisi asetaminofen veya NSAID ilaçlarla yapılabilir.

D vitamini eksikliği varsa replasman yapılmalıdır.

Çok şiddetli baş ağrısı olan hastalarda, dura irritasyonu, beyin atrofisi ve nörolojik semptomlar gelişen hastalarda, kalınlaşmış olan kemik parçasının cerrahi olarak çıkarılmasıyla semptomatik iyileşme olduğuna dair vaka raporları yayınlanmıştır.²

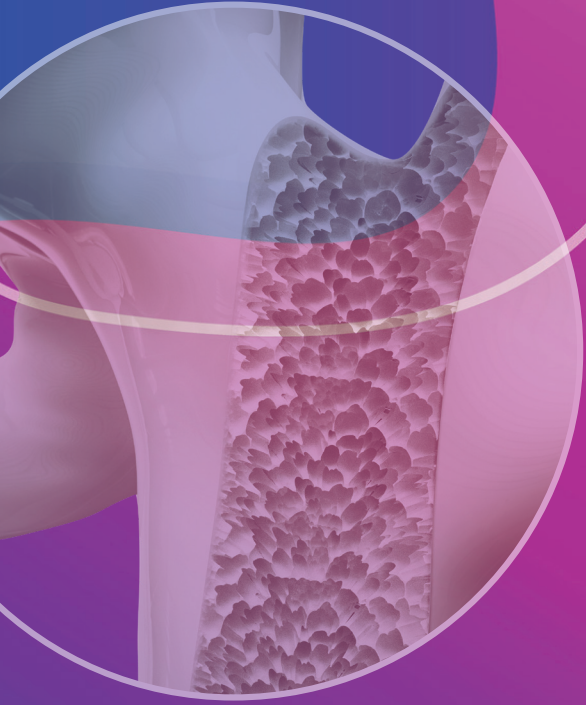
TEMD Önerileri

- HFİ sıklıkla asemptomatik olup kranyumun görüntülemelerinde insidental olarak saptanan bir bulgudur (Sınıf D).
- Bazı hastalarda baş ağrısı ve nadiren nörolojik semptomlarla ilişkili olabilir (Sınıf D).
- Altta yatan endokrinopatiler (akromegali, primer hiperparatiroidi, osteopetrozis, fibröz displazi veya Paget hastalığı) veya maligniteler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Sınıf D).
- Altta yatan hastalığın tedavisi, semptomatik tedavi ve D vitamini replasmanı önerilmektedir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. May H, Peled N, Dar G, Abbas J, Hershkovitz I. Hyperostosis frontalis interna: what does it tell us about our health? *Am J Hum Biol.* 2011 May-Jun;23(3):392-7. doi: 10.1002/ajhb.21156.
2. Chen OI, Murthy AS. Benign hyperostotic mass of the frontal bone. *J Craniofac Surg.* 2012 Jan;23(1):e27-30. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824209a1.
3. Morita K, Nagai A, Naitoh M, Tagami A, Ikeda Y. A rare case of hyperostosis frontalis interna in an 86-year-old Japanese female cadaver. *Anat Sci Int.* 2021 Mar;96(2):315-318. doi: 10.1007/s12565-020-00577-5.
4. Sherwood Moore, HYPEROSTOSIS CRANII. xxii + 213 pp.,106 Illus. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois.1955.
5. DANN S. Metabolic craniopathy: a review of the literature with report of a case with diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 1951 Jan;34(1):163-202. doi: 10.7326/0003-4819-34-1-163.
6. Hershkovitz I, Greenwald C, Rothschild BM, Latimer B, Dutour O, Jellema LM, Wish-Baratz S. Hyperostosis frontalis interna: an anthropological perspective. *Am J Phys Anthropol.* 1999 Jul;109(3):303-25. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199907)109:3<303::AID-AJPA3>3.0.CO;2-I.
7. Lai S, Tomer N. Hyperostosis fronto-parietalis - radiology mimic of metastasis: A case report. *Radiol Case Rep.* 2021 Jun 21;16(8):2244-2247. doi: 10.1016/j.radcr.2021.05.036.
8. May H, Peled N, Dar G, Abbas J, Medlej B, Masharawi Y, Hershkovitz I. Hyperostosis frontalis interna and androgen suppression. *Anat Rec (Hoboken).* 2010 Aug;293(8):1333-6. doi: 10.1002/ar.21175.
9. Moore S. Metabolic craniopathy. *Am J Roentgenol* 1936;35:30-9.

10. Moore MT. The Morgagni-Stewart-Morel Syndrome Report of A Case With Pneumoencephalographic Findings. *Arch Intern Med (Chic)*. 1944;73(1):7-12. doi:10.1001/archinte.1944.00210130015002.
11. Elghazouani F. Schizophrenia and Hyperostosis Frontalis Interna with History of Head Injury. *Case Rep Med*. 2021 Aug 12;2021:6634640. doi: 10.1155/2021/6634640.
12. Moore S. The Troell-Junet syndrome. *Acta Radiol* 1953;39(6):485Y493. doi. org/10.1177/028418515303900604.



TEMD üyelerine ücretsiz olarak dağıtılır.