



17. Güncellenmiş Baskı
Çevrimiçi yayın

Türkiye
Endokrinoloji ve
Metabolizma
Derneği

OSTEOPOROZ ve
METABOLİK KEMİK
HASTALIKLARI
TANI ve TEDAVİ
KILAVUZU

2025



OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU-2025

Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından hazırlanmıştır.

Nisan 2025 - ANKARA

ISBN: 978-625-99759-6-2

OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU-2025

© Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği • 2025

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

Atıf için; TEMĐ Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2025. Çevrimiçi erişim: 30 Nisan 2025. TEMĐ Yayınları, Ankara.



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

ISBN: 978-625-99759-6-2

17. Baskı: Nisan 2025 (*Güncellenmiş Çevrimiçi Baskı*)

Çevrimiçi yayın tarihi: 30 Nisan 2025



Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri

BAYT Bilimsel Araştırmalar

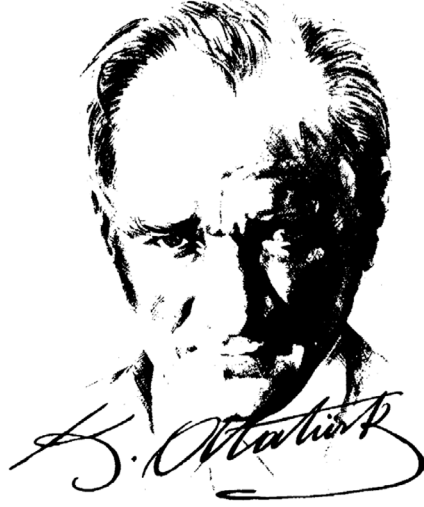
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

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

Değerli Meslektaşlarımız,

Osteoporoz halk sağlığını önemli ölçüde ilgilendiren, tıbbi, sosyal ve ekonomik yönleri ile yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkileri olan, yaşam süresinin gün geçtikçe uzaması, çevresel ve yaşam tarzı ile ilişkili faktörler, pek çok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar ve daha birçok nedene bağlı olarak günümüzde artan oranda büyüyen, dikkate alınması gereken bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın asemptomatik olması, kırıklarla ortaya çıkabilmesi, özellikle tanı aşamasında ve sonrasında tedavi döneminde çeşitli zorlukları da beraberinde getirmektedir. Sadece postmenopozal kadınlarda değil, erkeklerde ve hatta genç yaş grubunda da görülebilmesi bu zorlukları daha karmaşık hale getirebilmekte, bu zorluklarla baş edebilmek için güvenilir tıbbi kaynaklara ihtiyaç her geçen gün artmaktadır.

Osteoporoz dışındaki diğer metabolik kemik hastalıkları da pek çok açıdan problemli hastalıklardır ve gerek tanı gerekse tedavinin yönetimi kendi zorluklarını içinde barındırmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) bu bilinçle "Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu"nu hazırlamaya başlamış ve yıllar içinde gelişen şartlar, tedavi yöntemleri ve benzeri durumları da dikkate alarak belirli aralıklarla yenilenmiş baskılarla okuyucularının karşısına çıkarmıştır. TEMĐ Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu bu yıl 17. Güncellenmiş Baskıyı büyük bir özveriyle ve titizlikle hazırlamış, çok değerli bir kaynak eseri bilim dünyasının hizmetine sunmuştur.

Bu seneki kılavuzumuzda da son literatür bilgilerinden harmanlanmış içerikler, uluslararası kılavuz önerilerinden alıntılar, ülkemiz koşullarına uyarlanarak yönlendirilen tanı, tedavi ve takip yöntemleri zengin içeriği oluşturmakta ve kanıta dayalı bilgiler okuyucuların erişimine sunulmaktadır.

Bu güzel eserin hazırlanmasında emeği geçen, başta Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Bilimsel Çalışma Grubu Başkanı Prof. Dr. Özen Öz Gül olmak üzere tüm yazım komitesine içten teşekkürlerimi sunarım. Bu kılavuzdan yararlanarak onu gerçek anlamda değerli kılacak tüm okuyuculara da çalışmalarında başarılar dilerim.

Saygılarımızla,

Yönetim Kurulu adına,

Prof. Dr. Mustafa CESUR

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 17. kez ulaşmanın büyük mutluluğunu ve heyecanını yaşıyoruz. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları, toplum sağlığı üzerinde önemli etkileri olan, tanı ve tedavi süreçlerinde multidisipliner yaklaşım gerektiren kompleks hastalıklardır. Güncel bilimsel veriler ışığında hazırlanmış kılavuzlar, hekimlere bu alandaki klinik karar süreçlerinde rehberlik ederek hasta bakım kalitesini arttırmada yol gösterici araçlardır. Her üç yılda bir yenilediğimiz kılavuzumuzda bu yıl da en güncel literatürün ve uluslararası kılavuzların titizlikle gözden geçirilmesi, ulusal uygulamaların değerlendirilmesi ve sizlerden gelen geri bildirimlerin dikkate alınması esas alınmıştır. Tüm dikkatli ve özverili çalışmalarımıza karşın, kılavuzda bazı hata veya eksikliklerin bulunabileceğini göz ardı etmiyoruz. Bu nedenle, kıymetli eleştiri ve önerilerinizin gelecekte yapılacak güncellemeler için yol gösterici olacağını önemle belirtmek isteriz.

Bu değerli kılavuzun hazırlanmasında emeği geçen tüm çalışma grubu üyelerine, yazılmasında ve güncellenmesinde katkı sunan değerli hocalarımıza, önceki çalışma grubu başkanlarımız Prof. Dr. Tümay Sözen, Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz ve Prof. Dr. Zeynep Cantürk'e gönülden teşekkür ediyorum. Kılavuzumuzun, ülkemizde osteoporoz ve metabolik kemik hastalıklarının tanı, tedavi ve yönetiminde ortak bir bilimsel dilin oluşmasına katkı sağlamasını temenni ediyor, siz meslektaşlarımıza yol gösterici olmasını diliyor, saygılarımı sunuyorum.

Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL

*Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları
Çalışma Grubu Başkanı*

Editör

Prof. Dr. Özen Öz Gül

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Yazarlar

Prof. Dr. Alper Gürlek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Aysen Akalin

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Kubat Üzümlü

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Aysegül Atmaca

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ceyla Konca Değertekin

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Gogas Yavuz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Karakaya

Medikal Park Gebze Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Zeliha Fulden Saraç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı

Prof. Dr. Göknur Yorulmaz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Hidayet Memmedzade

Bakü Medikal Plaza Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Yaşar

Adana Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Doç. Dr. Mutlu Güneş

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Nurdan Gül

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Ömercan Topaloğlu

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Özlem Turhan İyidir

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Özlem Zeynep Akyay

SBÜ Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Refik Tanakol

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Sevede Nur Fırat

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Şerife Ezgi Doğan

Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Taner Bayraktaroğlu

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Zafer Pekkolay

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Zeynel Abidin Sayiner

Sanko Üniversitesi Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

Prof. Dr. Zeynep Cantürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Çıkar çatışması : 'TMD 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.

*Alfabetik sıraya göre.

DAHA ÖNCEKİ BASKILARIN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN MESLEKTAŞLARIMIZ*

(Alfabetik sıraya göre)

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

*Alfabetik sıraya göre.

KISALTMALAR

1.25(OH)2D:	1,25 dihidroksi vitamin D
25(OH)2D:	25 hidroksi vitamin D
AHO:	Albright herediter osteodistrofisi
AIDS:	Adult immune deficiency syndrome
ALP:	Alkalen fosfataz
AS:	Ankilozan spondilit
ATP:	Adenozin trifosfat
BALP:	Kemik spesifik alkalen fosfataz
BMD:	Bone mineral density
BUN:	Kan üre azotu
Ca SR:	Calcium sensing receptor
CH:	Crohn hastalığı
CKD -MBD:	Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozuklukları
CTX:	Tip I kollajenin karboksiterminal telopeptidi
DHEAS:	Dihidroksi epiandrosteron sülfat
DXA:	Dual energy x-ray absorptiometry
E2:	Estrojen
EMA:	European Medicines Agency
EMG:	Elektromiyografi
FDA :	Federal Drug Agency
FDG:	Fludeoxyglucose
FEP04:	Fosfatın fraksiyonel atılımı
FGF23:	Fibroblast growth factor 23
FHH:	Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi
FSH:	Folikül stimulan hormon
FRAX:	Fracture Assessment Tool
GIS:	Gastrointestinal sistem
GFR:	Glomerül filtrasyon hızı
GK:	Glukokortikoid
GnRH:	Gonadotropin releasing hormone
HIV:	Human immune deficiency virus
HPLC:	High performance liquid chromatography
IBH:	inflamatuvar barsak hastalığı
IOF:	International osteoporosis foundation
i.m:	intramüsküler
iPTH:	intakt parathormon
IU:	internasyonal ünite
i.v:	intravenöz
IRMA:	immünoradyometrik ölçüm
KBY:	Kronik böbrek yetersizliği
KDOQI:	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KiT:	Kemik iliği transplantasyonu
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
KT:	Kemoterapi
LDL:	Low density lipoprotein
MEN:	Multipl endokrin neoplazi
Mg:	Magnezyum
MRI:	Manyetik rezonans görüntüleme
NTX:	Tip I kollajenin aminoterminal telopeptidi
NSAI:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
OP:	Osteoporoz
p.e:	Parenteral
PBS:	Primer biliyer siroz
PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PHEX:	Phosphate regulating gene
PHPT:	Primer hiperparatiroidizm
p.o:	Peroral
PPAR:	Peroxisome proliferator-activated receptor
PPI:	Proton pompa inhibitörleri
PRL:	Prolaktin
PTH:	Parathormon
PTH rP:	Parathormon related peptid
QCT:	Kantitatif kompüterize tomografi
RA:	Romatoid artrit
RANK:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B
RANKL:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
RT:	Radyoterapi
Sc :	Subkutan
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SERM:	Selektif estrogen reseptör modülatörleri
SD:	Standart sapma
SSRI:	Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri
TEMd:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFR:	Tubuler fosfat reabsorpsiyonu
TSH:	Tiroid stimulan hormon
TZD:	Tiyazolidindion
USG:	Ultrasonografi
ÜK:	Ülseratif kolit
VKI:	Vücut kütle indeksi

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 kanıta-dayalı 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 Araştırmacıları 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 ^(*) 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 (şasırtıcı) prognostik faktörler için istatistiksel ayarlamaların yapılmış olması e) Sonuç parametrelerinin tekrarlanabilir şekilde tanımlanmış olması
Düzey 2	a) Şıkkındaki kriter ile birlikte, diğer 4 kriterden 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

^(*)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.

ÖNSÖZ	iv
SUNARKEN	v
YAZARLAR	vi
DAHA ÖNCEKİ BASKILARIN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN MESLEKTAŞLARIMIZ	vii
KISALTMALAR	viii
KANITA DAYALI TIP BİLGİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	ix
1 Osteoporoz: Tanımı, Önemi ve Sınıflaması	1
2 Osteoporoz Tanısı ve Kırık Riskinin Değerlendirilmesi	13
3 Premenopozal Osteoporoz	26
4 Postmenopozal Osteoporoz	33
5 Erkek Osteoporozu	43
6 Gebelik ve Laktasyona Bağlı Osteoporoz	54
7 Glukokortikoid Osteoporozu	62
8 İlaçlar ve Metabolik Kemik Hastalıkları	71
9 Organ Nakli Hastalarında Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları	81
10 Kronik Hastalıklar ile İlişkili Kemik Metabolizması Bozuklukları	86
11 Osteoporoz Tedavisi	96
12 Frajilite Kırığı Olan Hastaya Yaklaşım	132
13 Vitamin D Eksikliği	139
14 Osteomalazi	152
15 Onkojenik Osteomalazi	164
16 Primer Hiperparatiroidizm	168
17 Hipoparatiroidi	179
18 Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları	191
19 Hiperkalsemi	205
20 Hipokalsemi	218
21 Hipomagnezemi	225
22 Hipermağnezemi	231
23 Hipofosfatemi	235
24 Hiperfosfatemi	239
25 Kemiğin Paget Hastalığı (Osteitis Deformans)	246
26 Osteopetrozis	262
27 Osteogenezis İmperfekta	267
28 X'e Bağlı Hipofosfatemi	273
29 Hipofosfatasya	283
30 Hiperostosis Frontalis Interna	291

Osteoporoz: Tanımı, Önemi ve Sınıflaması

Tanım

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisinin bozulması, trabekül sayısında azalma, trabeküler inceltme ve bağlantı kaybı, kortikal kalınlıkta azalma ve gözenekliliğinde belirginleşme sonrası kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif metabolik bir kemik hastalığıdır.^{1,2}

Osteoporozun en önemli klinik sonucu, düşük enerjili travmalarla oluşan fragilite kırıklarıdır. Bu kırıklar genellikle ayakta durma yüksekliğinden ya da daha alçak bir seviyeden düşme sonrasında meydana gelir.³ Klinik uygulamada osteoporoz tanısı için standart tanım, düşük kemik kütlesinin kolayca ölçüldüğü çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi kullanılarak yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) testinde lomber omurga, femur boynu veya toplam kalça T skorunun $\leq -2,5$ bulunmasıdır.^{4,5} Ayrıca birçok risk faktörü kırık riskine katkıda bulunduğundan daha önce düşük travma kırığı geçirmiş veya kırık risk değerlendirmesine göre yüksek kırık riskli bir hasta T skoru $\leq -2,5$ veya daha düşük olmasa da osteoporoz tedavisi için değerlendirilmelidir.^{5,6}

1.1 Osteoporozun Sıklığı ve Önemi

Osteoporoz, yaşam süresinin uzaması sonucu yaşanan nüfusun artmasıyla önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir.⁷

Türkiye'de toplumun yaşlanmasıyla birlikte osteoporoz, giderek önem kazanan bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. 2010 yılında gerçekleştirilen FRAKTÜRK çalışmasına göre, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin yaklaşık %50'sinde osteopeni, yaklaşık %25'inde ise osteoporoz saptanmıştır. Aynı yaş grubunda osteoporoz prevalansı kadınlarda %12,9, erkeklerde ise %7,5 olarak bildirilmiştir.⁸ Aynı çalışmada, 2010 yılında Türkiye'de 50-64 yaş aralığındaki bireylerde yıllık ortalama kalça kırığı sayısının yaklaşık 24.000 olduğu, bu kırıkların %73'ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaş üzeri bireylerde meydana geldiği belirtilmiştir.

Ülke nüfusu 2010 yılında 75,7 milyon iken, 2035 yılında %23 artarak 92,9 milyona, 2050 yılında ise 100 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu demografik değişimle birlikte yaşlı nüfusta da belirgin bir artış öngörülmektedir. Buna göre, 85 yaş ve üzerindeki bireylerin sayısının her iki cinsiyette 9 kat artacağı, 70 yaş ve üzeri bireylerin toplam nüfus içindeki oranının %13'e, 50 yaş ve üzerindekiilerin oranının ise %38'e ulaşacağı tahmin edilmektedir.^{9,10}

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.¹¹

Osteoporoz kırık riski yaratan bir hastalıktır. Hastalığın en önemli komplikasyonu, kemik kırıkları olup, kırıklar ikincil birçok sağlık sorunu yaratmakta ve hatta ölümcül olmaktadır. Osteoporoz, kırık oluşuncaya kadar sessiz seyreden bir hastalıktır. Kırıklar, minimal travmalarla veya bazen travmasız oluşurken özellikle yaşlılarda sıktır. Tedavi ve bakım için, bireye olduğu kadar sosyal güvenlik kurumlarına da aşırı yük getirmektedir.

Osteoporoz, kırıklar oluşmadan da tanısı konabilen, gerekli önlemlerle ve tedavilerle, kırıkların yaratacağı sağlık sorunlarının önlenebildiği 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.^{12,13} Ciddi kalça kırıkları sonrasında, daha önce bağımsız olarak yürüyebilen bireyler kırığın üzerinden bir yıl geçtikten sonra yürüyemez hale gelebilir. Kalça kırığı olanlarda mortalite, kırık sonrası iki yıl içinde %12-20'dir.¹⁴ Erkeklerde mortalite oranları iki kat fazladır. Hayatta kalanların %50'si bağımsız yaşama dönemezler ve birçoğu uzun süreli bakıma muhtaç olurlar.¹⁷⁻²²

Kırıklar, yaşlılarda daha sıktır ve daha ciddi sağlık sorunlar yaratır. Yaşlılarda femoral kırıklar mortaliteye neden olabildiği gibi hastaların %50'si başkalarına bağımlı hale gelir. Her kırık, diğer bölgelerde de olabilecek yeni kırıkların habercisidir. Multipl kırıklar yaşam kalitesini bozar ve mortaliteyi artırır.^{14,15} Menopoz, kemik kaybını arttırdığından, kadınlar osteoporoz için daha yüksek risk altındadırlar.

Osteoporoz, toplumda genel olarak bir kadın hastalığı olarak algılanmaktadır; oysa osteoporoz tanısı alan erkeklerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Çoğunlukla, hasta genç bir erkeğe osteoporoz olasılığı sıklıkla göz ardı edilmektedir. Bu nedenle, 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 tıbbi hikaye ve muayene bu olasılığı minimuma indirecektir.

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 = remodeling). Kemikğin yapım ve yıkım döngüsü yaşam boyunca devam eder. Bu devrede yaşlanan kemikğin 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. Kemikğin yapımı ve yıkımı arasındaki denge önemlidir, yaşlanma^{1,23,24} ve menopoza dışında, diğer faktörler de kemik kaybını arttırabilir. 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 Osteoporoz Sınıflaması

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 kemikğin, 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 Tarzı 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
- Hipofosfazya
- Porfiriya
- Osteogenezis imperfekta
- Menkes Steely Hastalığı
- Gaucher hastalığı
- Riley–Day sendromu

Hipogonadal Durumlar

- Androjen insensitivitesi
- Anoreksiya nervosa
- Atletik Amenore
- Hiperprolaktinemi
- Panhipopituitarizm
- Erken over yetersizliği ve 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
- Barbitüratlar
- 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 önlenabilir 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.

Osteoporozun en önemli klinik sonucu fragilite kırıklarıdır. Fragilite kırığı, normal olarak kırık oluşturmayaacak derecede düşük düzeyli, düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçler sonucu oluşan kırıklardır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, mekanik güç olarak ayakta durma pozisyonundan veya daha düşük mesafeden düşmeye denk olan güç kastedilmektedir (Bkz bölüm 12).²⁶ Bu kılavuzda, fragilite kırığı terimi, bireyin boyu yüksekliğindeki mesafeden travmasız veya minimal bir travma ile olan düşmelerde osteoporotik zeminde oluşan kırık anlamında kullanılmıştır.

Fragilite kırığı varlığında her iki cinsten de osteoporoz tanısı akla gelmelidir. Osteoporotik fragilite 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.^{14,15,17}

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

sırtüstü yatış pozisyonu alırken zorlanması, yatma sırasında rahatsızlıklara da neden olur (Tablo 2).

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
- Kifoza
- 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, kedine güven eksikliği)
- Mortalite artışı

Kalça Kırıkları: ^{11,13-15}

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

Boy kısalması, estetik sorun yaratması dışında, günlük yaşamda aktivitelerinin uygulanmasında sorunlar (dolap raflarına uzanamama, yetişememe vb.) yaratabildiği gibi, sırt ve 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.²⁷

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

- Hastanın yaşı.²⁷⁻³⁰
- Osteoporoz için karakteristik bölgede daha önceden geçirilmiş kırık (morfometrik vertebral kırık dahil) kırık riskini iki kat artırırken daha önceki kırık vertebrada ise, vertebra kırık riskindeki artış daha fazladır.³¹⁻³³
- Ebeveyndeki kırık hikayesi önemli bir risk faktörüdür.³⁴
- Sigara içimi bir risk faktörüdür.³⁵⁻³⁸ Birçok araştırma sigara içiminin, osteoporotik kırık riskini artırdığını saptamıştır. Mekanizması tam olarak belirlenmemişse de; endojen östrojen metabolizmasını artırdığı 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.^{39,40}
- Alkol kullanımı, doza bağlı olarak kırık riskini artırır. Üç veya daha fazla ünite alkol alımı, dozun artışı ile orantılı olarak kırık riskini artırır.⁴¹
- Romatoid Artrit, KMY'den ve hastalıkta kullanılan glukokortikoidlerden bağımsız bir kırık risk faktörüdür.⁴²

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

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

Tablo 3. Düşmeyi kolaylaştıran faktörler¹

Çevresel Risk Faktörleri

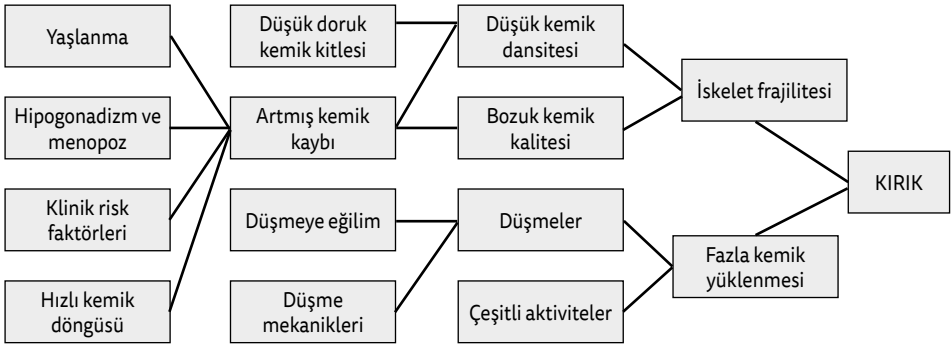
- Banyolarda tutamak eksikliği
- Bozuk yürüme yolları
- Yere serilmiş halılar
- Kaygan zeminler
- Aydınlatma yetersizliği

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, antikonvülzanlar, psikotropalar)
- 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

Şekil 1. Kırık yaratan faktörler çevresel ve tıbbi faktörler olabilir^{1,43}

Osteoporozun kliniğini değerlendirirken dikkatli anamnez, tıbbi hikaye ve fiziki muayene sonrası kemik mineral yoğunluğu ihtiyacı belirlenir. Fizik muayene bulguları ile iskelet sağlığını etkileyen potansiyel klinik tabloların ayırıcı tanısı yapılır (Tablo 4). Devamında kırık riski FRAX risk skorlaması yapılır ve sekonder osteoporoz nedenleri değerlendirilir. En uygun tedavi seçilirken önemli eşlik eden hastalıklar tanımlanır. Tedaviye optimal yanıtta yanıtı bozan faktörler dikkate alınırken, tedavi uyumu, devamlılığı, kalsiyum ve vitamin D yeterliliği sağlanmalıdır.

Laboratuvar incelemeleri:

- Vitamin D (25-OH) Düzeyi: Vitamin D eksikliği tanısı için gereklidir; vitamin D 18-50 yaş aralığında zirve kemik kütlesi artışında önemli rol oynar.
- Paratiroid Hormon (iPTH): Beslenme eksikliklerini (düşük kalsiyum veya Vitamin D) ve hiperparatiroidizmi değerlendirmeye yardımcıdır.
- Serum ve İdrar Protein Elektroforezi: Multipl miyelom, MGUS'u değerlendirmeye yardımcıdır.
- Tiroid Fonksiyon Testleri: Kemik döngüsü artışına neden olabilen tirotoksik tanısına yardımcıdır.
- Metabolik Panel (Ca++, Mg++, Fosfor, Alkalen Fosfataz, Kreatinin, tahmini eGFR): Karaciğer ve böbrek bozuklukları, beslenme eksikliklerinin değerlendirilmesine yardımcıdır.
- Çölyak paneli (Doku transglutaminaz antikorları gibi), 24 saatlik idrar kalsiyumu: Malabsorptif durumları, hiperkalsiüri, beslenme eksikliği veya hiperparatiroidizm durumlarını değerlendirebilir.
- Kemik Döngüsü Parametreleri (BSAP, CTX, PINP gibi): Osteoporozu yol açan yüksek veya düşük kemik döngüsü durumlarını değerlendirirler. Ancak akut bir kırıktan sonraki 2-3 ay içinde bakılmasının yararı düşüktür.

Tablo 4. Osteoporozda fiziki muayene bulguları ile iskelet sağlığını etkileyen potansiyel klinik tabloların ayırıcı tanısı

Fizik muayene	Bulgu	İskelet sağlığını etkileyen klinik tablo
Vital bulgular	Düşük vücut ağırlığı veya vücut kitle indeksi Yükseklik kaybı Ağırlık kaybı	Anoreksiya nervoza Omurga kırığı Malignite, malabsorbsiyon
Deri	Ürtikerya pigmentoza Dermatit herpetiformis Strialar, akne	Sistemik mastositoz Çölyak hastalığı Cushing sendromu, ekzojen glukokortikoidler
Kafa	Kranial disostoz	Hipofosfatazi
Gözler	Mavi sklera	Osteogenesis imperfecta
Kulaklar	İşitme kaybı	Osteogenez imperfecta, sklerosteoz
Burun	Anosmi	Kallmann sendromu
Boğaz	Kötü ısırma pozisyonu	Çene osteonekrozu riskinin artması
Boyun	Tiromegali	Tirotoksikoz
Akciğerler	Solunum seslerinde azalma	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kalp	Aort yetmezliği	Marfan sendromu
Kas-İskelet	Kifoz Spinöz çıkıntı hassasiyeti Kot altı ve pelvis arasındaki boşluğun azalması Hassas kemikler İnflamatuar eklem hastalığı Eklemelerin hipermobilitesi Kas Güçsüzlüğü	Omurga kırıkları Akut vertebra kırığı Omurga kırıkları Osteomalasi Romatizmal eklem tutulumu Ehlers-Danlos sendromu D vitamini eksikliği, osteomalazi
Abdomen	Hepatomegali Cerrahi yara izleri	Kronik karaciğer hastalığı Bariatrik cerrahi, gastrektomi
Genital	Testis atrofisi	Hipogonadizm
Nörolojik	Zayıf denge Demans	Yüksek düşme riski, D vitamini eksikliği Tedaviye uyumun zayıf olması, yüksek düşme riski

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 kalkmadığı 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. Seeman, E. and P.D. Delmas, Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med, 2006. 354(21): p. 2250–61.
3. National Institute for Health and Care Excellence NICE: Clinical Guideline [CG146] - Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. 2012; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146>.
4. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Min Res 1994;9:1137–1141.
5. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022;33(10):2049–C2102.
6. Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, Ebeling PR, Jan De Beur S, Langdahl B, Rhee Y, Fuleihan GE, Kiel DP, Schousboe JT, Borges JL, Cheung AM, Diez-Perez A, Hadji P, Tanaka S, Thomasius F, Xia W, Cummings SR. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. J Bone Miner Res. 2024;39(10):1393–1405. doi: 10.1093/jbmr/zjae119. PMID: 39073912; PMCID: PMC11425703.
7. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis Int. 1992 Nov;2(6):285–9.
8. Tuzun S, Eskiyyurt 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.
9. 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
10. Arasıl T, Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. Türkiye Klinikleri JPM& R. Special Topics 2009;2(1):1–8.
11. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. Bone 2006;38: S4–S9.
12. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures Osteoporos Int 2007; 18:721–732.
13. 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.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726–1733.
18. Sernbo I. and Johnell O. Consequences of a Hip Fracture: A Prospective Study over 1 Year. *Osteoporosis Int* 1993; 3:148–153.
19. Orwig DL, Chan J, Magaziner J. Hip fracture and its consequences: Differences between men and women. *Orthop Clin North Am.* 2006;37:611–622.
20. 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.
21. 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.
22. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994; 9:1137–1141.
23. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006; 354:2250–2261.
24. 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.
25. 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.
26. 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).
27. 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.
28. D'Amelio P and Isaia GC. Male Osteoporosis in the Elderly. *Int J Endocrinol* 2015;90(7): 689.
29. 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.
30. 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.
31. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35:375–382.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(5):233–241.

36. Szulc P, Garnero P, Claustat 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.
37. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:155-162.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*. 2005;16:737- 742.
42. 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.

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 bilgisayarlı tomografi gibi yöntemlerin kullanılması, iskelet durumunu göstermeleri yönünden geçerlilikleri henüz büyük kohortlarla valide edilmediğinden önerilmemektedir.

Osteoporoz tanısı aşağıdakilerden birinin olması durumunda konulabilir:

- Lomber veya kalçada T skoru $\leq -2,5$ değerlerinin saptanması,
- Düşük travmalı kalça kırığının varlığı,
- Düşük travmalı vertebral, proksimal humerus, pelvis veya bazı durumlarda distal önkol kırığı ile birlikte KMY'da osteopeni saptanması,
- FRAX kırık riski hesaplamasında, tedavi için ülkeye özgü eşiğin üzerinde kırık riski; "10 yıllık major osteoporotik kırık olasılığı $\geq 20\%$ " veya "10 yıllık kalça kırığı olasılığının $\geq 3\%$ " saptanmasıdır.

2.2 Osteoporoz Taraması

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

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*

- Fragilité 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
- Fragilité 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

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 ve 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

DXA kemik mineral yoğunluğunun ölçümü için en yaygın kullanılan metoddur. Ölçüm kolaydır. Klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında önemli bilgiler sağlar. DXA'nın en önemli dezavantajı, çekim tekniğine ve alet kalibrasyonuna bağlı çekim hatalarının 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/cm^2). 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 diğer görüntüleme yöntemleri 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.

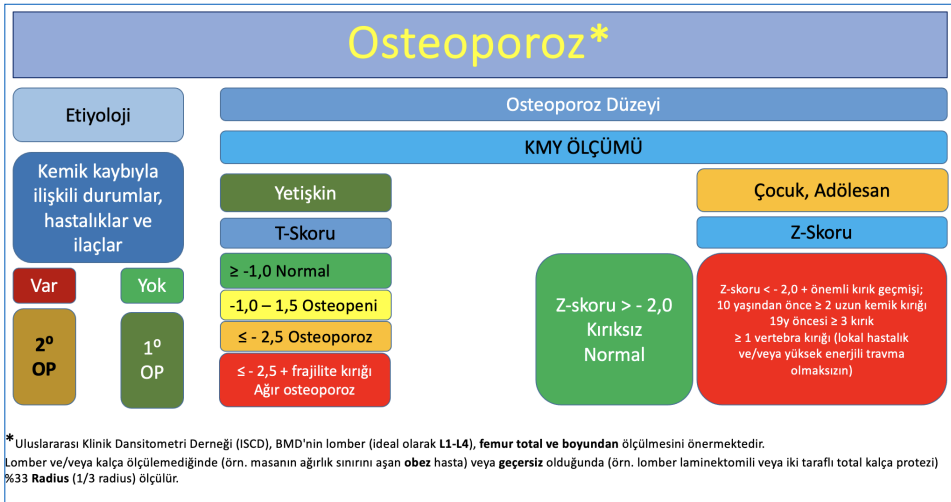
Kemik yoğunluğu ölçümüne dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü osteoporoz tanımı Tablo 2'de verilmiştir.¹ Ayrıca yetişkinlerde ve adolesanlarda osteoporoz tanımı birbirinden farklıdır (Şekil 1).

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.¹⁰

Şekil 1. Yetişkin ve çocuklarda osteoporoz tanısı^{8,9}

2.3.3 KMY Ölçümü ve Yöntemleri

İskelet sisteminde herhangi bir bölgenin kırık riski; tanısal sınıflama kolaylığı, ölçüm şekli, kırık riski öngörmesi, zamanla değişimlerin izlenmesi, iyonizan radyasyon ve

maliyetleri göz önünde bulundurularak o bölgenin KMY ölçümü ile belirlenir (Tablo 3).¹¹ DXA ile genelde lomber vertebra ve kalça ölçümleri yapılır. Elli yaş ve üzeri postmenopozal kadın ve erkekte DSÖ'nün tanısıl kriterleri, santral DXA ölçümleri lomber vertebra ve femur boyun bölgesinden yapılır. Herhangi bir bölgede düşük kemik yoğunluğu saptanması osteoporotik kırık gelişebileceğinin göstergesidir.¹² Ancak kalça ölçümleri, osteoporotik kalça ve tüm vücutta gelişebilecek kırık riskini belirlemede vertebra ölçümlerine göre daha üstündür. Taramada kalça ve vertebra-nın DXA ile ölçümü önerilir.^{13,14} 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.).¹⁵

Tablo 3. KMY ölçüm yöntemleri ve nitelikleri¹⁶

Özellikleri	DXA	pDXA	QUS	QCT	pQCT
Diagnostik sınıflama*	Evet	Sınırlı**	Hayır	Evet***	Hayır
Ölçüm	Alan KMY	Alan KMY	SOS, BUA	Volumetrik KMY	Volumetrik KMY
Kırık riski öngörme	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet
Zamanla değişimleri izleme	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Hayır
İyonizan radyasyon	++	+	0	+++	++
Maliyet	++	+	+	+++	++

Radyasyona maruz kalma ve maliyetin yaklaşık karşılaştırması 0 = yok, + = düşük, ++ orta, +++ = en yüksek olacak şekilde listelenmiştir.

DXA = çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi; pDXA = çevresel DXA; QUS = kantitatif ultrason; QCT = kantitatif bilgisayarlı ultrason; pQCT = periferik QCT; SOS = ses hızı; BUA = geniş bant ultrason yayılımı;

*Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması; **Distal üçte bir yarıçapın pDXA'sı (%33 yarıçap) WHO sınıflandırmasıyla kullanılabilir; *** QCT verilerinin 2 boyutlu projeksiyonlarından hesaplanan toplam kalça ve femur boynu T skorları WHO sınıflandırmasıyla kullanılabilir

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.¹⁰

Tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde çekilen DXA ölçümlerinde, T ya da Z skoru yerine kemik mineral yoğunluk (g/cm^2) ölçümleri kıyaslanmalıdır. Vertebral ölçümlerdeki aşırı sapmalar değerlendirilmeli, farklı yöntemler ile de incelenmelidir.¹⁵

2.3.5 Kantitatif Komputerize 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.^{1,15} 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 (Tablo 4). VFA, DXA ile aynı anda yapılabilen, T4'ten L4 vertebraya kadar olan kısımdaki deformiteleri tespit edebilen bir methodur. Tablo 4'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 4. 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 ve daha fazla)
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.^{18,19} 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.^{20,21}

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

Kemik yapım belirteçleri: Serum kemik spesifik alkalen 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.^{20,21}

Artmış biyokimyasal kemik belirteçleri KMY'den bağımsız olarak iki kat artmışsa kırık riskini gösterir, fakat bu belirteçlerin ölçümünün bireysel kırık riskini belirlemede yeri henüz tam anlaşılmamıştır.²² Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri, kırık risk tayininde yardımcı olabilmeleri yanında tedavinin izlenmesinde de yardımcı olur.¹²

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 Skorlaması

Osteoporozlu hastada kırık riskinin değerlendirilmesi, tedaviyi yönlendirme açısından önemlidir. Önemlidir (Şekil 2). 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 önkol) 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'ye özgü uyarlanmış versiyona ise <https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6> web adresinden ulaşılabilir (Tablo 5). ^{4,23, 24,25}

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 osteoporozu yönelik tedavi almamış olan postmenopozal kadın ve 40 yaşından büyük erkeklerde valide edilmiştir. ²⁶

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. ^{26, 27, 28,29} FRAX, KMY, kırık varlığına göre osteoporoz risk kategorileri ve özellikleri Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 5. FRAX aracında göz önüne alınan risk faktörleri

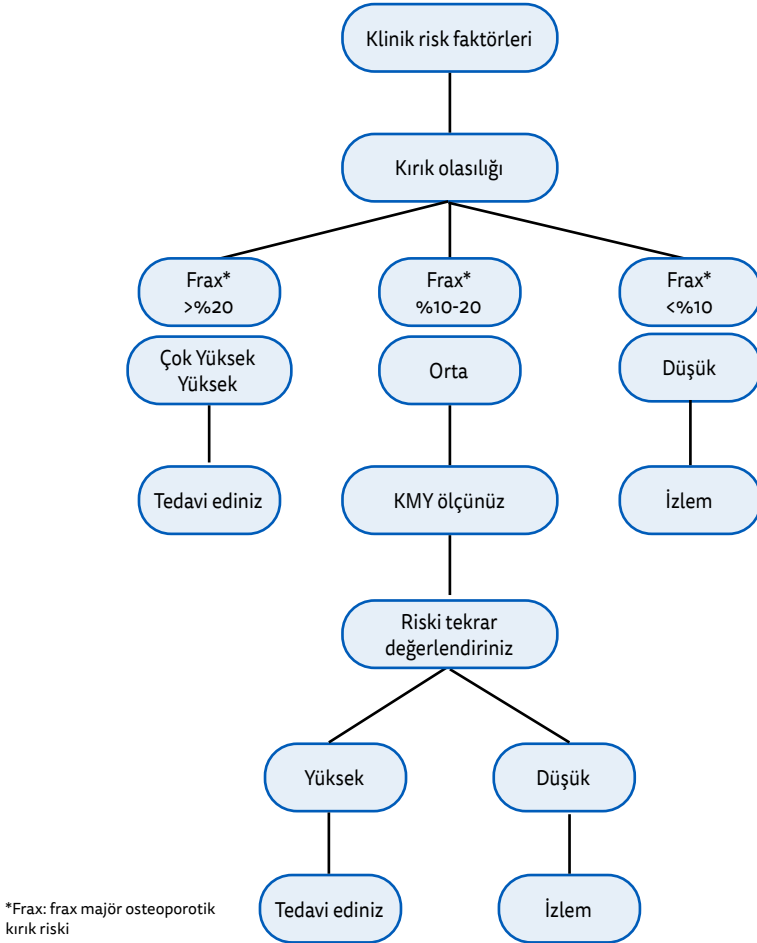
- Yaş
- Düşük beden kütle indeksi ($<20 \text{ kg/m}^2$)
- Cinsiyet
- Daha önceden osteoporotik kırığın olması (klinik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil)
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Sigara (halen içiyor olmak)
- Glukokortikoid kullanımı
- Romatoid artrit
- Alkol alımı (≥ 3 ünite/gün)
- Sekonder 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

FRAX yazarları tarafından FRAX aracının bazı sınırlamaları olduğu belirtilmiştir. Bunlardan biri diyabet riskinin hafife alınmasıdır. Beta test aşamasında olan yeni bir araç olan FRAX Plus, geleneksel FRAX tahminlerinden türetilen olasılık sonucunun değiştirilmesine izin vererek orijinal FRAX hesaplayıcısının sınırlamalarını ele alacaktır.^{27, 28, 29} Şu anda mevcut değişiklik faktörleri şunlardır:

- Osteoporotik kırığın yakın zamanda meydana gelmesi
- Oral glukokortikoidlere ortalama daha fazla maruz kalma
- Trabeküler kemik skoru (TBS) hakkında bilgi
- Önceki yıldaki düşme sayısı
- Tip 2 diabetes mellitus süresi
- Lomber omurga KMY hakkında eş zamanlı bilgiler
- Kalça eksen uzunluğu

Tablo 6. Osteoporoz risk kategorileri ve özellikleri^{30, 31}

Kategori ve Özellikleri	Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk	Çok Yüksek Risk
FRAX	Kalça $< \% 3$ Vertebra $< \% 20$	Kalça $< \% 3$ Vertebra $< \% 20$	Kalça $\geq \% 3$ Vertebra $\geq \% 20$	Kalça $\geq \% 4,6$ Vertebra $\geq \% 30$
KMY	$> -1,0$	$-1,0$ ile $-2,5$	$\leq -2,5$	$\leq -2,5$
KIRIK ve Klinik Özellikler	Yok (kalça ve vertebra) * <65 yaş, T skoru $> -2,5$ ve klinik risk faktörü olmaması *Türk FRAX modeline göre tedavi edilmemesi gereken hastalar	Yok (kalça ve vertebra) *T skoru $-1,0$ ile $-2,5$ arasında, bir klinik risk faktörü veya kalça ve vertebra dışında osteoporotik kırık öyküsü olması	Kalça veya vertebra kırıklı *T skoru $-2,5$ ile $-2,9$ arasında, kırık ve klinik risk faktörü olmaması *KMY'den bağımsız kalça veya yeni vertebra kırığı * > 75 yaş,	Çoklu vertebra kırığı, tedavi altında kırık, ilaç yan etkisiyle kırık (uzun steroid kullanımı gibi), yaralanmalı düşme hikayesi ya da düşme için yüksek riskli, *T skoru $< -3,0$ *T skoru $< -2,5$ vertebral kırık, hormon ablasyon tedavisi, devam eden GK tedavisi

Şekil 2. Kırık riskinin değerlendirilmesinde önerilen algoritma²³

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/cm²) 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 yapılabilir.
- 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. Kanis, JA, Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis International*, 1994; 4(6):368-381.
9. Shuhart CR et al., Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom*, 2019. 22(4): p. 453-471.
10. 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.
11. 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.
12. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, Kleerekoper M, Luckey MM, McClung MR, Pollack RP, Petak SM. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2010;16(6):1016-9. doi: 10.4158/ep.16.6.1016. PMID: 21216723; PMCID: PMC4890158.
13. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res.* 1992;7(6):633-8. doi: 10.1002/jbmr.5650070607. PMID: 1414481.
14. 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.

15. 15. 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).
16. Lewiecki EM. Osteoporosis: Clinical Evaluation. [Updated 2021 Jun 7]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279049/> Erişim tarihi:12.05.2024)
17. 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
18. 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.
19. Burch J, Rice S, Yang H, Neilson A, Stirk L, Francis R, Holloway P, Selby P, Craig D. 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)* 2014;18(11):1-C206.
20. 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-C1274.
21. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
22. Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis *Clinical Biochemistry* 2012 : 10.1016/j.clinbiochem. 2012.01.022
23. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *J Bone Miner Res.* 2009;24:975-979.
24. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation. 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.
25. Tuzun S, Eskiurt N, Akarim 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.
26. 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.
27. Prince R.L.: New data on the increased hip fracture risk in Type 2 diabetes and its reduction in those with high physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2024; 109: pp. e1550-e1551.
28. Subarajan P, Arceo-Mendoza RM, Camacho PM. Postmenopausal Osteoporosis: A Review of Latest Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2024 Dec;53(4):497- 512. doi: 10.1016/j.ecl.2024.08.008. Epub 2024 Oct 5. PMID: 39448132.
29. Discover the advantages of FRAXplus. <https://fraxplus.org/frax-plus.31.01.2025>
30. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221. PMID: 30907953.
31. Kirazlı Y, Atamaz Çalış F, El Ö, Gökçe Kutsal Y, Peker Ö, Sindel D, Tuzun Ş, Gogas Yavuz D, Durmaz B, Akarim U, Bodur H, Hamuryudan V, Inceboz U, Öncel S. Updated approach for the management of osteoporosis in Turkey: a consensus report. *Arch Osteoporos.* 2020 Aug 29;15(1):137. doi: 10.1007/

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 frajilite 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 gebelikle ilişkili osteoporoz akla gelmelidir. Bunların dışındakiler idiyo-patik osteoporoz olgularıdır.^{7,8}

Geniş araştırmalar sonunda sekonder bir neden bulunamayan kadınlarda idiyo-patik 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 eritematosus, ankilozan spondilit Organ transplantasyonu: Kalp, karaciğer, böbrek, akciğer, kemik iliği vb.
Farmakolojik ve Toksik Ajanlar: Glukokortikoidler, siklosporin, antiepileptik ilaçlar, heparin, LHRH analogları, medroksiprogesteron asetat, kemoterapötikler, aromataz inhibitörleri, tiazolidindionlar. ^{10,11}
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. Ayrıca 40 yaş altında kırık riski değerlendirmesi için FRAX risk skoru kullanılamaz (FRAX®Fracture risk assessment tool, Available at: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx>). Frajilite kırığı öyküsü ya da sekonder osteoporoz nedenlerinden birinin varlığında KMY taraması önerilmektedir.⁷ KMY değerlendirmesinde Z-skorumları dikkate alınmalıdır.

Premenopozal kadınlarda Z-skorum ≤ -2 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 kütlesine, 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 gebelik ile ilişkili osteoporoz akla gelmelidir.

Premenopozal kadınlarda KMY'nin düşük olması ($Z\text{-skoru} \leq -2$), kemik kaybı ve osteoporozun sekonder nedenlerini araştırmayı gerekli kılar. Çoğu hastada dikkatli bir öykü ve fizik muayeneye, sekonder nedene ilişkin bir ipucu yakalanabilir. Ailede osteoporoz ve kırık 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, TSH. Klinik şüpheye göre de, sekonder osteoporoz nedenlerine yönelik tetkikler planlanmalıdır (Tablo 1). Gerekirse, nedene yönelik olarak sedimentasyon hızı, PRL, kortizol, östradiol, gonadotropinler, LDH, β_2 mikroglobulin, antitigladin antikor, IGF-1 istenebilir. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri yararlı olabilir. Ailede erken başlangıçlı osteoporoz hikayesi, çocukluk çağında başlayan fraktürler, dental anormallikler, eklem yaralanmaları ya da hipermobilitate öyküsü olanlarda osteoporoz genetik etyolojilerine yönelik test istenmelidir.¹² Çok nadiren osteomalaziye 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.¹³ 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 vitamin almasını vitamini alımı gibi yaşam tarzı ile ilgili genel tedbirler alınmalıdır.^{2,9}

3.6.2 Farmakolojik Tedaviler

Premenapozal osteoporotik kadınlarda farmakolojik tedavi planlarken kırık hikayesi, hızlı kemik kaybı ($\geq 3-5$ KMD kaybı/yıl) eş zamanlı glukokortikoid tedavisi ya da hormonal tedavi alıyor olması gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.¹²

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.¹⁴

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 kullanmak üzere saklanmalıdır. Kullanımının zorunlu olduğu durumlarda, hastaya teratojenik etkiler ile ilgili bilgi verilmesinin gerekliliği akıldan tutulmalıdır.^{2,9}

3.6.2.2.2 Denosumab

Ciddi osteoporozu olan premenapozal hastalarda başlangıç tedavisinde ya da anabolik tedavi sonrası kullanımı düşünülebilir.¹² Postmenopozal hastalarda ve

erkeklerde denosumab kesilmesi sonrası görülen kemik dansitesinde kötüleşme ve kırık riskinin premenapozal kadınlarda gerçekleşip gerçekleşmediği bilinmemektedir.¹⁵ Az sayıda çalışmada premenapozal osteoporozda teriparatid sonrası kullanımında KMD değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir.¹⁶ Hayvan çalışmalarında denosumabın fetal zararlı etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle denosumab kullanılan premenapozal kadınlara tedavi süresince ve son dozdan en az 5 ay sonraya kadar kontrasepsiyon önerilmelidir.¹²

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, idiopatik 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.^{9,17}

Teriparatid tedavisi bitimini takiben kemik kaybını önlemek için bisfosfonat tedavisi tercih edilebilir.¹² Son zamanlarda yapılan çalışmalarda teriparatid ve sonrasında denosumab kullanımının KMY üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.¹⁶

3.6.2.3.2 Abaloparatid (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 takipte 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 bulunamıyorsa, 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, McMahon 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. Osteoporosis Int 2005;16: 526-33.
7. Cohen A, Shane E. Treatment of Premenopausal Women with Low Bone Mineral Density.Curr Osteoporosis 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 Osteoporosis Rep. 2013 Dec; 11(4): 276-285.
10. Quintino-Moro A, Zantut-Wittmann DE, Silva Dos Santos PN, Silva CA, Bahamondes L, Fernandes A. Changes in calcium metabolism and bone mineral density in new users of medroxyprogesterone acetate during the first year of use. Int J Gynaecol Obstet. 2019 Dec;147(3):319-325. doi: 10.1002/ijgo.12958. Epub 2019 Sep 20. PMID: 31479152.

11. Köhler-Forsberg O, Rohde C, Nierenberg AA, Østergaard SD. Association of Lithium Treatment With the Risk of Osteoporosis in Patients With Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2022 May 1;79(5):454-463. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0337. PMID: 35353126; PMCID: PMC8968656.
12. Becker CB, Cohen A. Evaluation and treatment of premenopausal osteoporosis. Uptodate. Topic 2060. Version 29.0
13. 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.
14. Homik J, Cranney A, Shea B et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane database Syst Rev* 2000; CD001347.
15. Shane E, Shiao S, Recker RR, et al. Denosumab After Teriparatide in Premenopausal Women With Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107:e1528
16. Kamanda-Kosse M, Shiao S, Agarwal S, et al. Bisphosphonates Maintain BMD after Sequential Teriparatide and Denosumab in Premenopausal Women with Idiopathic Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2024
17. 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 osteoporozla ilgili 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 en 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 komplikasyondur. 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 ölçülmelidir. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma kırık riskinin artması ile ilişkilidir.^{3,4} Osteoporozla ilgili kırıklar en sık vertebra, kalça ve distal radiusta görülür. Vertebra kırıkları kifoz, bel ağrısı ve postür bozukluklarına yol açabilir.³ Postmenopozal kadınlarda düşük KMY ve/veya kırık riski yaratan etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir.

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).

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 kg/m² olanlar
- Fragilite 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 kırıklarını saptamanın en basit yolu radyolojik görüntülemedir.

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 kütlesinin 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 yanı sıra, 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 sınırlandırılması

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, kifoza, 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 yanı sıra, 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}

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.

Diyet: Protein alımının kemik yoğunluğu üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda 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

Ellli 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-skoru ≤ -3.5 ve frajilite kırığı yoksa; T-skoru ≤ -2.5 ve frajilite kırığı, ciddi ya da multiple vertebra fraktürü olan) anabolik ajanlar (teriparatid, abaloparatid, romosozumab) ön planda tercih edilebilir.

4.6.2.1 Bisfosfonatlar

Kırık olmayan vakalarda oral bisfosfonatlar öncelikli tercih edilebilir. Tekrarlayan kırığı olanlarda veya gastrointestinal emilimi bozan hastalığı bulunanlarda ve ilaç alımı sonrasında dik pozisyonda duramayacak hastalarda intravenöz (iv) 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 oral tedavi 10 yıla kadar ve iv tedavi 6 yıla kadar sürdürülebilir.^{1,5,11,14}

Gastrointestinal sistemde cerrahi anastomozu olan bariyatrik cerrahi tiple-
rinde (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 bazedoksifendir. Raloksifen aynı zamanda meme kanseri riskini azal-
tabilir 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 ola-
bilir. Fertil çağıdaki kadınlar, tromboemboli riski olanlar ve raloksifene aşırı duyarlı-
lığı olanlarda kullanılmamalıdır.¹

4.6.2.4 **Hormon replasman tedavisi (HRT)**

Osteoporoz tedavisinde bir seçenek değildir. Osteoporoz dışı endikasyonlar nede-
niyle alanlarda antiosteoporotik olarak da devam edilebilir. Antirezorptif tedavi en-
dikasyonu 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)**

Kırıklarla seyreden ciddi osteoporoz olguları için tercih edilmesi önerilir. Tedaviye
başlanmadan önce serum kalsiyum, parathormon ve 25(OH)D vitamini düzeyleri-
nin ölçülmesi uygundur^{6,14,15} (bakınız Bölüm 11). Ülkemizde kullanımı 18 ay ile sınır-
landırılmıştır. Tedavinin kesilmesinden sonra ilacın anabolik etkileri ortadan kalkar
ve kemik kaybı meydana gelir. Tedavinin kesilmesini takiben kemik yıkımını inhibe
eden bir ilaçla tedaviye devam edilmelidir.

4.6.2.6 **Parathormon ilişkili protein analogu (Abaloparatid)**

PTHrP analogudur. Teriparatidten farklı olarak kemik yapımını artırırken kemik yı-
kımında daha hafif bir artışa neden olur. Yüksek kırık riski olanlar veya diğer ilaçları
tolere edemeyen veya onlara cevapsız olan hastalarda kullanım endikasyonu vardır.

4.6.2.7 **Stronsiyum ranelat**

Fragilite fraktürü olmayan ve bisfosfonat ve denosumab kullanamayan postmeno-
pozal kadınlarda ikinci veya üçüncü basamak olarak kullanılabilir.^{1,3,4,14} Allerjik cilt
reaksiyonları, venöz tromboemboli, inme ve kardiyovasküler olaylarda artışa neden
olabilir. Vertebra dışı kırıklar üzerindeki etkisi belirgin değildir.

4.6.2.8 **Kalsitonin**

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.⁴

4.6.2.9 **Denosumab**

Osteoporotik kırık riski yüksek olan postmenapozal osteoporozlu kadınlarda, al-
ternatif 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. Post menopozal osteoporozda denosumabın 10 yıllık etkinlik ve güvenirlilik 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 önlenilebilecektir. 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). Kronik böbrek yetmezliği veya malabsorbsiyonu olan hastalarda hipokalsemi riski yüksek olduğundan kalsiyum ve vitamin D desteği verilmesi ve tedaviden 2 hafta sonra kalsiyum düzeyinin kontrol edilmesi önerilir.

4.6.2.10 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. Multiple frajilite kırığı olan ya da diğer osteoporoz tedavilerini tolere edemeyen ya da tedavi başarısızlığı olan hastalara verilebilir. 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 osteoporoza 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 düzelme gösteriyor ise, daha uzun aralıklarla yapılan DXA ölçümleri ile izlenebilir.

Tedavinin izlenmesinde kemik döngüsü belirteçleri de kullanılabilir. Özellikle ilaç kullanımında düzensizlik olan veya emilim kusuru olan hastalarda tercih edilebilir. 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 KMY tekrarlanması önerilmektedir.

KMY'deki azalma $\geq 5\%$ ise, oral bisfosfonat alıyorsa iv bisfosfonata değiştirilmeli, diğer alternatif tedavilerden denosumab, teriparatid, abaloparatid ya da romosozumaba değiştirilmesi önerilmelidir.

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

Postmenopozal Osteoporoz - 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, önkol ölçümü kullanılabilir.
- 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 frajilite fraktörü olan tüm kadınlar yaşam tarzı değişimlerine ek olarak farmakolojik bir ajanla tedavi edilmelidir (Sınıf A).

- Düşük kemik mineral yoğunluğu 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 sağlayamayacak olan hastalarda iv bisfosfonatlar tercih edilebilir.
- Frajilite fraktürü olmayan ve bisfosfonat ve denosumab kullanamayan postmenopozal kadınlarda, ikinci veya üçüncü basamak tedavi 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, abaloparatid veya romosozumab 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).

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 patients 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.al. 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

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. Osteoporoz daha yaygın olarak kadın hastalığı olarak görülse de erkeklerde de önemli sonuçları olabilen bir durumdur.¹ Ancak, osteoporozun operasyonel tanımı 1990'larda belirlendiğinden beri² erkeklerde hastalıkla ilgili olarak göreceli bir belirsizlik söz konusudur³ ve bu durum hastalığın yeterince teşhis edilmemesine ve buna bağlı olarak bu popülasyonun yeterince tedavi edilmemesine yol açmıştır.⁴ Bu yetersiz teşhis, erkeklerde osteoporozun önemli⁵, ⁶ ve artan⁷ küresel yükünün arka planına rağmen devam etmektedir ve bu durum sadece önemli bir morbidite ile değil, aynı zamanda osteoporozlu kadınlara kıyasla aşırı mortalite ile de ilişkilidir.⁸

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 birlikte artmaktadır. Erkeklerde osteoporoz kadınlara göre yaklaşık 10 yıl daha geç gelişir. Kırık sonrası tedavi alma olasılığı ise düşüktür (%9'a karşı %30).

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

Sadece kalça kırığı değil vertebra ve diğer majör kırıklara bağlı mortalite oranı da erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksektir. Erkekler kadınlara göre osteoporoz yönünden daha az değerlendirilmekte ve kalça kırığı sonrası antirezorptif tedavi alma olasılığı daha düşük düzeyde kalmaktadır. Birçok popülasyonda 50 yaşın üzerindeki her beş erkekten birinin kalan yaşam süresinde osteoporotik bir kırık yaşayacağı tahmin edilmektedir.^{5,6} Küresel popülasyonlar yaşlanıp genişledikçe, kırık sayısının 1990 ile 2050 yılları arasında %310 oranında artması beklenmektedir.⁷ Kalça kırığı riski kadınlarda erkeklerden daha fazladır, ancak yaş arttıkça bu fark azalmaktadır.⁹ Dubbo Osteoporoz Epidemiyoloji Çalışmasında erkekler ve kadınlar arasındaki kalça kırığı insidans oranı 60-69 yaşlarında 1: 4,5 (95% CI 1,3-15,7), 70-79 yaşlarında 1: 1,5 (95% CI 0,9-2,5) ve ≥80 yaşında 1: 1,9 (95% CI 1,2-2,8) olarak bulunmuştur.¹⁰ Ön kol kırıklarının yaygınlığı (2010 yılı AB27 verileri kullanılarak) kadınlarda erkeklerden yaklaşık dört kat daha fazlaydı (%0,4'e karşı risk altındaki nüfusun %0,1'i) ¹¹ ve 50 yaşındaki cinsiyetler arasındaki risk oranı 4,5'ti.⁵ Ölüm oranları da cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Erkeklerin kırık sonrası ölüm riski kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksektir. Bu farkın aşırı komorbidite ve enfeksiyon oranlarına atfedilebileceği düşünülmektedir.¹² ≥60 yaş yaşlı yetişkinlerden oluşan bir grupta, kalça kırığı sonrası hastanede yatarak tedavi ölüm oranı (sağ kalanlar için ortalama yatış süresi 8 gün olup, çeyreklik aralık 6-13 gün olmuştur) erkeklerde %10.2 iken kadınlarda %4.7 olmuştur ve 1 yıllık ölüm oranı erkeklerde %37.5 iken kadınlarda %28.2 olmuştur.¹³ Bu yüksek risk 10 yıldan uzun sürebilir.¹⁴ Kemik mikro mimarisinde yaşa bağlı değişiklikler erkeklerde ve kadınlarda kemik bölmeleri arasında farklı şekilde dağılır. Yaş ilerledikçe erkekler büyük ölçüde trabeküler kalınlık kaybından kaynaklanan trabeküler kemik kaybı yaşarlar.^{15,16} ancak bağlantı sağlam kalırken, kadınlar trabeküler bağlantıyı kaybederler.^{17,18} Erkeklerde iskelet yaşlanması ayrıca korteks ve periosteal appozisyonun artan ve ilerleyen trabekülerleşmesiyle birlikte kortikal kemik mineral yoğunluğunda (BMD) azalmalarla ilişkilidir.¹⁹

5.2 Erkeklerde Osteoporoz Nedenleri

Erkeklerde osteoporozu neden olan bozukluklar kadınlarla benzerdir (Tablo 1). Epidemiyolojik çalışmalarda osteoporozu bağlı kırığı olan erkeklerin %40-60'ında osteoporozu neden olan ya da katkıda bulunan bir sebep belirlenebilmiştir. Hipogonadizm, glukokortikoid tedavi, gastrointestinal hastalıklar, vitamin D eksikliği, antiepileptik ilaçlar, hiperkalsüri ve alkol alışkanlığı en sık tespit edilen osteoporoz nedenleridir. Ancak osteoporozlu erkeklerin %40-60'ında herhangi bir neden belirlenemeyebilir. Histomorfometri, çoğunda kemik yapımında azalma, bazılarında rezorpsiyon artışı göstermektedir.

Osteoporozu genetik yatkınlığın yanı sıra, bazı hastalarda IGF-1 düşüklüğü de gösterilmiştir.

Tablo 1. Erkek osteoporozu nedenleri⁶

Sık Nedenler	Seyrek Nedenler
• Cushing sendromu veya glukokortikoid tedavisi • Aşırı alkol tüketimi • Primer ya da sekonder hipogonadizm • D vitamini eksikliği • Sigara kullanımı • Ailede kırık öyküsü	• Düşük vücut kütle indeksi (VKI) <20 ve düşük VKI ile seyreden yeme bozuklukları • 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 • Hiperkalsiüri • Romatoid artrit 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 Erkeklerde 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
- Hiperkalsüri

5.4 Klinik Tanı

Erkeklerde osteoporoz genel olarak asemptomatiktir. Ancak frajilite (düşük düzeyde travmaya bağlı) kırığına bağlı ağrı ile kendini gösterebilir. Bunun yanında, son 5 yılda 2-3 cm'den daha fazla boy kısalması vertebral kompresyon kırıklarının bulgusu

olabilir. Vertebral kemik kırıklarının değerlendirilmesi için vertebra grafileri çekilmelidir. Ağrı, boy kısalması ya da etiyolojiye ait bulgular (hipogonadizm, malabsorbsiyon, hiperparatiroidizm) görülebilir.

Öyküde kişide kırık öyküsü, ailede kırık öyküsü, hareketsizlik, kalsiyum/D vitamini alımı, ilaçlar, alkol ve sigara alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Fizik muayenede, boy, dorsal kifoza, VKİ, hipogonadizm belirtileri, glukokortikoid fazlalığı bulguları açısından değerlendirme yapılmalı; yürüme ve denge muayenesi de uygulanmalıdır.

5.5 Laboratuvar Değerlendirme

Hikaye ve fizik muayenede sekonder osteoporoz düşündüran 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 sonuçları açısından anlam teşkil etmediğinden tanıda önerilmemektedir. Osteoporozu olan erkeklerde biyokimyasal değerlendirmeler, FRAX ve KMY ile elde edilen bilgilere ek olarak tanı koymada ve kırık riski değerlendirmesine tamamlayıcı bilgi sağlayabilir.

Prokollajen tip I N-propeptid (P1NP) ve C-terminal telopeptid (CTX) dahil olmak üzere kemik döngü belirteçleri, kemik dönüşümünün baskılanmasının yeterli düzeyde sağlanıp sağlanmadığını ve ilaç uyumunun tatmin edici olup olmadığını belirlemek için tedavi öncesinde ve tedaviden 3 ay sonra tekrar ölçülebilir. Kemik döngü belirteçlerinin artan düzeylerinin erkeklerde daha fazla kemik kaybı ve periosteal genişleme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, bu nedenle özellikle tedavi takibinde kullanılabilirler. Serum total testosteron konsantrasyonu, serum değerleri sınırda ise ve/veya testosteron bağlanması değişebileceği klinik bir durumda (örneğin obezite veya glukokortikoid kullanımı nedeniyle) serbest testosteron konsantrasyonu ile desteklenerek, hipogonadal olan ve bu nedenle testosteron takviyesinden fayda görebilecek erkekleri belirlemek için ölçülebilir.

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. Erkeklerde 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.

5.6.1 Erkeklerde KMY Kimlere Çekilmelidir?

- 70 yaş üzeri tüm erkekler
- 50-69 yaş arası risk faktörü olanlar
 - Fragilite 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, tirotoz, hiperparatiroidizm, romatoid artrit).¹⁶

5.6.2 Vertebra Grafisi

Vertebral kırıklar yaşlılarda çok yaygın olduğundan ve akut semptomlar yaratmadığından vertebral görüntüleme yapılması gereklidir;²⁰ önceden tanımlanmamış vertebral kırık, tanısız sınıflamayı ve daha sonraki kırık tahmin hesaplanmalarını ve tedavi kararlarını değiştirir. Çünkü radyolojik olarak saptanmış vertebra 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 radyografileri ya da lateral vertebral kırık değerlendirilmesi, birçok modern DXA aletlerinde mevcuttur ve KMY ölçümü sırasında 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 boy 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.

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

Osteoporozun yönetimine ilişkin kılavuzların çoğunluğu kadınlara odaklansa da, erkeklerde osteoporoz için özel kılavuzlar da mevcuttur. Örneğin Endokrin Topluluğu 2012 klinik uygulama kılavuzu²⁰, Groupe de Recherche et D'Information sur les Ostéoporoses'un (GRIO) La Société Française de Rheumatologie (SFR) ile işbirliği içinde hazırladığı 2021 Fransız önerileri²¹ ve Danimarka Endokrin Topluluğu-Ulusal Sağlık Kurulu 2020 önerileri²². Endokrin Derneği kılavuzu, kalça veya omurlarında kırılmalık kırığı öyküsü olanlar, BMD'si normal genç beyaz erkekler için ortalama değerin 2,5 (veya daha fazla) standart sapma altında olan erkekler olan ve 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski %20 veya kalça kırığı riski %10 olan ABD'liler dahil (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere) 'kırık riski yüksek' erkekler için tedavi önermektedir.²⁰ SFR-GRIO, ciddi osteoporotik kırığı olan bir erkek için müdahale eşiği T-skoru < -1 ve herhangi bir kırığı olan bir erkek için T-skoru < -2 olan bir '1,2,3 yaklaşımı' önermekte ve T-skoru < -3 olan tüm erkekler için tedaviyi önermektedir²¹. Tedavi seçenekleri açısından bifosfonatlar yaygın olarak savunulmaktadır²⁰,²², teriparatid çoklu vertebral kırığı olan erkekler için ve denosumab ise prostat kanseri olan erkekler için önerilmektedir.²¹ Erkeklerde osteoporozun yönetimi genel osteoporoz kılavuzlarında da yer almaktadır²³,²⁴,²⁵ ancak bu önerilerin periyodik revizyonu için net bir şekilde tanımlanmış bir zaman çizelgesi yoktur ve yönetim yaklaşımı konusunda bir fikir birliği yoktur, bu da dünya çapında osteoporozlu erkeklerin tedavisinde büyük farklılıklara yol açmaktadır. Bu durum, araştırmalardaki son gelişmeler ve güncel uzman görüşleri ile bilgilendirilen yeni bir kılavuza olan ihtiyacı açıkça ortaya koymaktadır.

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.

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

Osteoporozlu tüm erkeklerin sigarayı bırakması ve alkolü azaltması önerilmektedir

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 erkeklerle 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 denosumab'dır. 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 riskini azaltmada etkili bir antirezorptif ajandır.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, frajilite 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 frajilite kırığı gelişirse tedavi tekrar başlanmalıdır.¹⁶

Teriparatid şiddetli osteoporozda endikedir. T skoru $<-2,5$ ve en az 1 frajilite 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 düşündüren 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. bisfosfonatları 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 1-2 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, Heggeness 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, Khaltsev 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 absorbsiometry) 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 KM-Y'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 kaybindan 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 imperfekta, 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 kullanımının KMY üzerine olumlu etkilerini gösteren vaka raporları vardır.²⁸ Fakat teriparatidin yaşam boyu kullanım süresi 24 aydır. Bu nedenle bu ilaçların doğurgan yaş grubundaki kadınlarda uzun süreli kullanımların 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.²⁹ Denosumab ve romosozumab kullanımı ile KMY artışının gösterildiği vaka raporları vardır.^{30,31} 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 binmemesi 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.^{32,33} Daha önceden bir travma öyküsü ya da eşlik eden bir hastalık öyküsü genellikle yoktur.³³ 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 rekürrens görülür; ancak gebelikte ortaya çıkan kalçanın geçici osteoporozunda rekürrens oranı bilinmemektedir.³²

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 alkalen 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.^{34,35} Doğumdan hemen sonra semptomların düzeldiği vakalar da bildirilmiştir. Semptomatik düzelmeye birlikte radyolojik bulgular da düzelir. KMY'de 2-12 ayda %20-40 artış saptanır.^{34,35} Çok ciddi ağrısı olan ve bilateral tutulumu olan vakalara elektif sezaryen önerilebilir. Tedavide yatak istirahati ve progresif ambülasyon 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.³⁶ Sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir.³² Ancak sistemik bir kemik hastalığı olmadığından, antirezorptif ilaçlar ya da teriparatidle tedavisi önerilmez.²¹

Gebelik ve Laktasyon 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 çoğu hastada 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 görüntülemeye 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 ambülasyon 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, Ahlborg 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/neonatal development. Clin Rev Bone Miner Metab 2014; 12: 142-164.
8. Kovacs CS, Chik CL. 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, Ahlborg 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, Nourooddini 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 breastfeeding 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. Lee S, Hong N, Kim KJ, et al. Bone density after teriparatide discontinuation with or without antiresorptive therapy in pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2021; 109(5):544-553. doi:10.1007/s00223-021-00869-6
29. 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.
30. Ijuin A, Yoshikata H, Asano R, et al. Teriparatide and denosumab treatment for pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures: a case study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(6):863-866. doi:10.1016/j.tjog.2017.10.028
31. Kaneuchi Y, Iwabuchi M, Hakoziaki M, et al. Pregnancy and lactation-associated osteoporosis successfully treated with romosozumab: a case report. *Medicina*. 2022;59(1). doi:10.3390/medicina59010019
32. 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.
33. 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.
34. Cano-Marquina A, Tarin JJ, Garcia-Perez MA, Cano A. Transient regional osteoporosis. *Maturitas* 2014; 77: 324-329.
35. 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.
36. 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.

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 Glukokortikoidler; mezenkimal kök hücrenin osteoblastlara diferansiyasyonunu ve kemik matriks üretimini inhibe eder. Osteosit apoptozisinde etkilidir. Kemik kitle ve kalitesini azaltır.⁴

Glukokortikoid kullanımının kemik üzerindeki etkileri; kullanım dozu ve süresi- ne bağlıdır. Glukokortikoid osteoporozunda, postmenapozal osteoporozdaki kemik mineral yoğunluğundan (KMY) daha yüksek düzeylerde, kırıklar meydana gelir. 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.⁵

Kırık riskinde artış; ileri yaş, yüksek glukokortikoid dozları ve uzun süre kullanım ile doğru orantılıdır. Oral glukokortikoid kullanımı; önemli düzeyde, başta vertebra olmak üzere fraktür riskinde artış ile ilişkilidir. Artmış kırık riski, yüksek glukokortikoid dozlarında görülmesine rağmen; 2.5- 7.5 mg günlük prednizolon dozlarında⁶ ve kısa dönem kullanımlarda (<30 gün) görülebilir.⁷ Kırık riski; glukokortikoid tedavisi başlangıcından sonra hızla artar ve kesildikten sonra hızla azalır. Oral glukokortikoid tedavisiyle ilişkili, KMY kaybı; glukokortikoid kullanımının, ilk birkaç ayında yüksek orandadır. İn hale 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.^{7,8} Eklem içi glukokortikoid enjeksiyonu güvenlidir. Ancak, tekrarlayan epidural enjeksiyon kemik kaybına neden olabilir. Topikal glukokortikoidlerin yüksek kümülatif dozları, kemikte yan etkilere yol açabilir.⁹

Glukokortikoid tedavisi alan kişilerde, kemik kaybının; kalça, vertebra ve radiusda yüksek hızda olduğu gösterilmiştir. Kemik kaybının hızı ilk yılda çok yüksektir ve trabeküler kemiğin %20'sinin kay- bıyla sonuçlanabilir. Endojen hiperkortizolizm- de, osteoporotik kırıklar %20 gibi değerlerdeyken; uzun süreli oral glukokortikoid kullanımında %30-50 oranında görülebilir.¹⁰

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 (≥ 1 ay) kullanımında DXA ölçümü önerilmektedir. Herhangi bir dozda, 3 ay ya da daha fazla sürede glukokortikoid kulla- nan hastalarda frajilite fraktürü olmasa da, KMY normal olsa da kırık risk değeri- rlenmesinin yapılması önerilir.¹¹ Direkt radyografiler; kırıkların saptanmasını sağlar.

İleri ölçüm tekniklerinden, yüksek rezolüsyon mikro-bilgisayarlı tomografi (BT) ve mikro-manyetik rezonans görüntüleme (MRG); kemik mimarisinin üç boyutlu gö- rüntülenmesini sağlar.¹² Glukokortikoid kullanan hastalarda, kırık riskinin değeri- lenilmesi; KMY, kırık için klinik risk faktörlerinin gözden geçirilmesi ve serum 25-hid- roksivitamin D ölçümünü kapsar. Kırık riski, glukokortikoid kesildikten sonra azalır. Ancak, düzelme yavaştır ve sıklıkla tam düzelme olmaz.¹³

7.3 Klinik Bulgular

Glukokortikoid osteoporozunda görülen klinik bulgular; osteoporozun diğer ne- denleriyle oluşan bulgularla aynıdır. Sıklıkla, kırık gelişinceye kadar, osteoporozu ta- nımlayıcı klinik bulgu yoktur.¹⁴ Glukokortikoid artışının tanımlanması açısından ge- lişmiş olabilecek klinik bulgular (trunkal obezite, ödem, stria, deride atrofi, ekimoz, miyopati, jinekomasti, pubik kıl paterninde değişiklik, vb.) dikkate alınmalıdır.¹⁵

Kronik glukokortikoid tedavisi alan hastaların %30-50'sinde artmış kırık riski var- dır.¹⁶ Kırık riski; tedavi dozu, günlük ve kümülatif dozu (30 gram oral prednizolon/ yıl) ile ilişkilidir. Glukokortikoid tedavisinin başlangıcının ilk 3- 6 ayında, kırık riski yük- sektir.¹⁷ Yüksek doz glukokortikoid kullanımı; önedir kırık hikayesi olmayan ve normal kemik kitlesine sahip kişilerde de kırık riskinde belirgin artışa neden olabilir. Prednizonun ≥ 30 mg/gün ve >30 gün süreyle veya ≥ 5 gr./yıl kullanımı gibi yüksek dozlar kullanıldığında; diğer klinik risk faktörleri ne olursa olsun çok yüksek kırık riskinden bahsedilir.¹⁸

Vertebra ve femur boynu kırıkları sık görülür. Vertebra kırıkları geliştiğinde; sıklıkla asemptomatik seyir görülür. Ancak, göğüs ya da karın direkt radyografilerinde rast- lantısal 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.¹⁶

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. Astım veya bağırsak hastalıklarında, mümkün olduğunda; topikal glukokortikoidlerin kullanımı tercih edilmelidir.

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. Düşmelerin önlenmesi için değerlendirme yapılmalıdır.

Glukokortikoid kullanan tüm hastalara (herhangi bir dozda, ≥ 3 ay); kalsiyum (1000-1200 mg/gün) ve D vitamini (600-800 IU/gün) desteği önerilir.¹⁹

Yerleşmiş osteoporozu olmayan (önceden fragilite kırığı olmayan ve KMY T-skoru ≤ -2.5) ve ≥ 40 yaş olan tüm hastalar için kırık olasılığı araştırılır. Kırık risk değerlendirme (FRAX) programı ile kırık olasılığının değerlendirilmesi önerilir.¹⁷ Glukokortikoid tedavisi başlanan ve tedavi altındaki, tüm postmenopozal kadınlar ve >50 yaş erkeklerde osteoporoz/kırık risk faktörleri değerlendirilir.

FRAX ile hesaplanan risk analizine göre; 10 yıllık kalça kırığı olasılığı ≥ 3 ya da kombine majör osteoporotik kırık kırık olasılığı ≥ 20 durumunda tedavi oldukça yararlı olabilir.¹⁸

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

- Düşük riskli kişilerde (10 yıllık kalça kırığı olasılığı ≤ 1 ya da kombine majör osteoporotik kırık olasılığı < 10): glukokortikoid dozu ≥ 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 ≥ 3 ya da kombine majör osteoporotik kırık olasılığı ≥ 20): glukokortikoid dozu ne kadar sürede ve miktarda olursa olsun, bisfosfonata başlanmalıdır. Glukokortikoid dozu ≥ 5 mg/gün, süre ≤ 1 ay ya da herhangi bir glukokortikoid dozu > 1 ay kullanımı; teriparatid tedavisi alternatif olabilir.^{20,21}

7.5 Farmakolojik Tedavi

- Orta ve yüksek kırık riskine sahip postmenapozal kadın ve ≥ 50 yaş erkekler farmakolojik tedavi önerilir.
- >50 yaş erkekler ve postmenapozal kadınlar; 7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle alıyorsa farmakolojik tedavi önerilir.
- T skorları -1.0 ve -2.5 arasında olan, ≥ 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 fragilite kırığı ve/ya KMY T-skoru 1.0 ve ≤ -2.5 arası) ≥ 50 yaş erkekler ve postmenopozal kadınlar, kronik olarak glukokortikoid ile tedavi edilecekse; doz ve süreden bağımsız olarak farmakolojik tedavi önerilir.
- >50 yaş erkekler ve postmenapozal kadınlar; diğer kırık risk faktörleri olmaksızın, 30 mg/gün prednizon ya da eş değeri > 1 ay süreyle alıyorsa farmakolojik tedavi önerilir.²²⁻²⁵
- Premenopozal kadınlarda (normal over fonksiyonlu); glukokortikoid kullanıyorken, fragilite kırığı gelişirse, farmakolojik tedavi önerilir.

- Premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanıyorken, frajilite kırığı görülmemesine rağmen, hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%$ /yıl veya Z skoru < -3.0) varsa farmakolojik tedavi önerilir.
- < 50 yaş erkekler için; glukokortikoid kullanıyorken, frajilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir.
- < 50 yaş erkekler için; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanıyorken, frajilite kırığı görülmemesine rağmen, hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%$ /yıl veya Z skoru < -3.0) varsa farmakolojik tedavi önerilir.
- < 50 yaş erkekler ve premenopozal kadınlar; 30 mg/gün prednizon ya da eş değeri > 1 ay süreyle alıyorsa farmakolojik tedavi önerilir.^{26, 27}

7.5.1 Farmakolojik Tedavinin Seçimi

- **Erkek ve postmenopozal kadınlar:** İlk tedavi seçeneği bisfosfonatlardır. Alendronat²⁸ ya da risedronat²⁹ 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.²² Glukokortikoide bağlı osteoporoz önlem ve tedavisinde oral ibandronat kullanımının etkinliğini araştıran çok az çalışma vardır. Ancak, i.v. ibandronatın KMY'nu koruduğu görünür.³⁰

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

- Glukokortikoid kullanımı başlangıcında; şiddetli osteoporozu olan (T skoru ≤ -3.5 ve kırık olmayan ya da T skoru ≤ -2.5 ve frajilite kırığı olan) hastalarda kullanılabilir.
- Bisfosfonatı hiçbir şekilde tolere edemeyen veya relatif kontrendikasyon (akalazia, skleroderma özefagusu, özefagus striktürü) varlığında kullanılabilir.
- Bisfosfonat tedavisinden, bir yıl sonra kırık görülen hastalarda kullanılabilir.
- Diğer ilaçlarla olan osteoporoz tedavisinde yetersizlik (tedaviye uyum olmasına rağmen KMY kaybıyla birlikte kırık) kullanılabilir.
- Premenopozal kadınlarda; glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanıyorken, frajilite kırığı gelişmişse ya da hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%$ /yıl) varsa kullanılabilir (epifiz plaklarının kapanmış olduğundan emin olunmalıdır).³¹

- 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.
- Romosozumabın; glukokortikoide bağlı osteoporoz önlem veya tedavisinde kullanımıyla ilgili az sayıda veri vardır.²⁷
- Semptomatik hipogonadal erkek için; kontrendikasyon olmadığında, testosteron replasman tedavisi önerilir. Asemptomatik hipogonadal erkeklerle; yüksek doz glukokortikoid tedavisi verilecekse, potansiyel yarar (kas, enerji, lipido) için testosteron tedavisi düşünülebilir.³²
- **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 olmadığı sürece, östrojen/progesteron replasman tedavisi önerilir.³³

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 mineral yoğunluğunda azalma veya yeni bir kırık gelişirse; osteoporoz tedavisi tekrar değerlendirilmelidir. Tedaviye uyum eksikliği, yetersiz gastrointestinal absorpsiyon, kalsiyum ve D vitaminin eksik alımı veya iskelet yan etkisiyle birlikte olan hastalık gelişimi olabilir.³⁴

Kemik formasyon ve rezorpsiyon belirteçlerinin ölçümü yapılabilir. Serum osteokalsin düzeylerinde, glukokortikoid kullanım dozuna bağımlı olarak azalma meydana gelir.³⁵ Ancak osteokalsinin bazal düzeyleri, her zaman kemik kaybıyla korelasyon göstermez.^{36,37} Kemik rezorpsiyon belirteçlerinden; Tıp 1 kollojenin N telopeptid ya da C telopeptid düzeyleri; glukokortikoid alan kişilerde, postmenopozal kadınlarda kine 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.²¹ Bu nedenle, glukokortikoid kullanımı sırasında; klinik durum hakkında az bilgi verebileceği unutulmamalıdır.³⁸

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. Ağır 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 (600- 800 IU/gün) desteği önerilir (Sınıf B).
- Yerleşmiş osteoporozu (T-skor ≤ -2.5 ya da fragilite 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 ≤ -1.0 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 (normal over fonksiyonu olan); glukokortikoid (30 mg/gün prednizon ya da eş değeri, >1 ay süreyle veya ≥ 5 gr/ yıl kümülatif dozda) kullanıyorken, fragilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B).
- Fragilite kırığı olmayan premenopozal kadınlarda, glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanıyorken hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%$ / yıl) varsa veya Z skoru < -3.0 olursa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf C).
- <50 yaş erkekler için; glukokortikoid (30 mg/gün prednizon ya da eş değeri, >1 ay süreyle veya ≥ 5 gr/ yıl kümülatif dozda) kullanıyorken, fragilite kırığı gelişirse farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf B).
- Fragilite kırığı olmayan <50 yaş erkek için, glukokortikoid (7.5 mg/gün prednizon ya da eş değeri, ≥ 3 ay süreyle) kullanıyorken hızlanmış kemik kaybı ($\geq 4\%$ / yıl) varsa veya Z skoru < -3.0 olursa farmakolojik tedavi önerilir (Sınıf C).
- 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).
- Premenopozal kadınlar için ilk tedavi seçeneği bisfosfonatlardır. (Sınıf B)
- Hipogonadal, doğurganlık çağındaki kadınlar; glukokortikoid alıyor ya da başlanıyorsa; kontrendikasyon olmadığında, östrojen/progesteron replasman 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. Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 135-157.
5. van Staa TP, LeuLens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777- 87.
6. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993.
7. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357:j1415.
8. www.nos.org.uk/NetCommunity/Document.Doc.
9. Anastasilakis A.D, Naciu A.M, Yavropoulou M.P, Paccou J. Risk and management of osteoporosis due to inhaled, epidural, intra-articular or topical glucocorticoids. *Jt. Bone Spin* 2023; 9; Article 105604.
10. Sutter S, Nishiyama KK, Kopley A, Zhou B, Wang J, McMahon DJ, Guo XE, Stein EM. Abnormalities in cortical bone, trabecular plates, and stiffness in postmenopausal women treated with glucocorticoids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(11): 4231-40.
11. Dale Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoidinduced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 97-103.
12. 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.
13. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319-28.
14. Kalpakcioglu BB, Engelke K, Genant HK. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2011; 48: 1221-31.
15. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian J.P, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(4): 144-9.
16. Danneskiold-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.
17. Adler RA. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Management Challenges in Older Patients. *J Clin Densitom* 2019; 22:20.
18. 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.
19. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023; 75:2405.
20. Heffernan MP, Saag KG, Robinson JK, Callen JP. Prevention of osteoporosis associated with chronic glucocorticoid therapy. *JAMA* 2006; 295: 1300-3.
21. Guidelines Writing Group for the Royal College for Physicians of London. Osteoporosis: Clinical Guidelines for Prevention and Teatment. London: Royal College for Physicians; 2002.
22. 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.
23. Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001347.

24. Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD001347.
25. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
26. Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2020.
27. Rosen HN, Saag KG. .Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *UpToDate*, 2024.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Carpinteri R, Porcelli T, Mejia C, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis and parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 16-21.
32. 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.
33. 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.
34. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2859.
35. Ekenstam E, Stalenheim G, Hallgren R. The acute effect of high dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. *Metabolism*. 1988; 37(2):141-4.
36. Reid IR, Chapman GE, Fraser TR, Davies AD, Surus AS, Meyer J, et al. Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62(2): 379-83.
37. Hall GM, Spector TD, Delmas PD. Markers of bone metabolism in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. Effects of corticosteroids and hormone replacement therapy. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(7): 902-6.
38. 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): 19-2624.

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; tiyazid 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 değerlendirmesi 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 kırıkla 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 de 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 gerekmediği 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 hastalıksız 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 alendronat

(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 fragilite 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 artırıp, yapımını 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 concentration 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, Andreasen 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. Lassemillante 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, Del J. 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.

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. Son yıllardaki, immünosupresif ajanlar ve cerrahi tekniklerdeki kayda değer gelişmeler, hasta sağkalım oranlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Ancak, hastalar transplantasyondan giderek daha fazla fayda gördükçe, transplantasyona bağlı osteoporoz görülme riskide artmaktadır. Nakil yapılan hastaların yaklaşık yarısında osteoporoz belirtileri görülmekte ve hastalarının yaklaşık üçte birinde vertebra kırıkları bildirilmektedir.¹

Transplantasyon öncesi ve sonrası dönemdeki hastalarda osteoporoz riski yüksektir. Solid organ naklinden sonra osteoporoz gelişme riski beş kat artmaktadır.¹ Kemik kaybı transplantasyon öncesinde faktörler (daha önceden var olan kemik mineral yoğunluğu düşüklüğü, vitamin D eksikliği, hipogonadizm, malnutrisyon, sekonder hiperparatiroidizm, immobilizasyon)² altta yatan kronik hastalığa bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca altta yatan kronik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar loop diüretikleri, warfarin ve heparin gibi ilaçların da kemik üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Nakil sonrası kırık riskini artıran temel faktörler arasında ileri yaş, nakil öncesinde kırık öyküsü, postmenopozal dönem ve düşük vücut kitle indeksi yer almaktadır. Böbrek nakli hastaları için ise ek riskler mevcuttur. Bu riskler arasında diabetes mellitus ve uzun süreli diyaliz programında olmak yer almaktadır.²

Transplantasyon sonrası uygulanan immünosupresifler: glukokortikoidler (GK) mTOR inhibitörleri ve kalsinörin inhibitörleri kemik kaybına yol açar.^{3,4} 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.^{5,6}

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 fragilite 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.^{5,6}

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.^{4,7}

Birçok çalışma nakil sonrası osteoporoz riski taşıyan hastalarda denosumabın, bisfosfonatlar ile benzer kemik yoğunluğu koruyucu etkiler sağladığını göstermektedir. Ancak, denosumab kesilmesi sonrası hızlı kemik kaybı gözlenebileceği için uzun vadeli takip ve sürekli tedavi planlaması gereklidir.⁸ 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. Kalsiyum ve D vitamini takviyesi tedavi için esastır.

Oral ve i.v. bisfosfonatların karaciğer transplantasyonu sonrası kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir. Bisfosfonatlara bağlı gelişebilecek hipokalsemiyi önlemek için transplantasyon öncesinde D vitamini eksikliği varsa da mutlaka düzeltilmelidir. Özellikle böbrek yetmezliği veya bisfosfonat intoleransı olan hastalarda denosumab düşünülebilir.^{4,7}

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. Miyeloablative 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.^{4,7}

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 vitamin alan gruba göre kemik kaybını önlemede daha etkili bulunmuştur. Kalp transplantasyonundan bir yıl sonra hızlı kemik kaybı olmayan hastalarda antire-zorptif tedavi kesilebilir, ancak bu hastalar yakın takip edilmelidir.^{4,7}

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.^{4,7}

Akciğer naklinden sonra diğer organ nakillerine kıyasla daha belirgin kemik kaybı gözlenmesi nedeniyle, nakil öncesinde profilaktik zoledronik asit kullanılabilir.⁹

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 fragilite kırığı olan olgularda farmakolojik tedaviye başlanmalıdır (Sınıf B).

Kaynaklar

1. Kim KJ, Ha J, Kim SW, Kim JE, Lee S, Choi HS, Hong N, Kong SH, Ahn SH, Park SY, Baek KH. Bone Loss after Solid Organ Transplantation: A Review of Organ-Specific Considerations. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2024 Apr;39(2):267-282.
2. Kovvuru K, Kanduri SR, Vaitla P, Marathi R, Gosi S, Garcia Anton DF, Cabeza Rivera FH, Garla V. Risk Factors and Management of Osteoporosis Post-Transplant. *Medicina* (Kaunas). 2020 Jun 19;56(6):302.
3. Malluche HH, Faugere MCM, Herberth J. Bone Disease after renal Transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010, 6:32-40.
4. 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.
5. Shane E, Rosen HN. Osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. UpToDate (Erişim Ağustos 2019)
6. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(5):1483-90.
7. 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
8. Thongprayoon C, Acharya P, Aeddula NR, Torres-Ortiz A, Bathini T, Sharma K, Ungprasert P, Watthanasuntorn K, Suarez MLG, Salim SA, Kaewput W, Chenbhanich J, Mao MA, Cheungpasitporn W. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2019 Mar 9;14(1):35. doi: 10.1007/s11657-019-0587-0. PMID: 30852679.
9. Ng E, Topliss DJ, Paraskeva M, Paul E, Sztal-Mazer S. The Utility of Prophylactic Zoledronic Acid in Patients Undergoing Lung Transplantation. *J Clin Densitom*. 2021 Oct-Dec;24(4):581-590. doi: 10.1016/j.jocd.2020.10.003. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33189560.

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 ekstremitelerdeki kırıklar, 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 kolestiramin 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 ($<20 \text{ kg/m}^2$), fazla alkol kullanımı, uzamış glukokortikoid tedavi ($>5 \text{ mg/gün}$ prednizolon 3 aydan fazla), fiziksel inaktivite, önceden fragilite kırığı varlığı, annede 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 önerilmelidir:

- Fragilite fraktörü 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, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfat düzeyleri yardımcıdır. Osteoporoz olgularında bunlar normal düzeydeyken, osteomalazide hipofosfatemi, hipokalsemi, düşük 25(OH)D ($<10 \text{ ng/mL}$), sekonder hiperparatiroidi ve artmış alkalen 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 kolestiramin 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

Bariatrik cerrahi kilo kaybını sağlamak, metabolik parametreleri iyileştirmek ve obezite ile ilişkili komorbiditeleri azaltmak için yaygın olarak uygulanmaktadır. 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. Roux-en-Y gastrik bypass ve vertikal sleeve gastrektomide osteoporoz gelişme riski daha belirgindir.^{3,4,5}

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 gelişebilmektedir. 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 değişikliklerin kemik metabolizması üzerindeki direkt etkileridir.⁶

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 saptanmazken⁷, diğer bazı çalışmalarda aynı yaş grubundaki kişilere oranla yaklaşık 2 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir.⁸ 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} 40 yaş üstü ve bariatrik cerrahiden 1 yıldan daha fazla zaman geçmiş bireylerde kemik mineral yoğunluk kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁹

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.

Bariatrik cerrahi adayı hastaların %60-80'inde D vitamini eksikliği bulunmaktadır. Ayrıca bariatrik cerrahiden sonra D vitamini emiliminde belirgin azalma görülür. Bu durum özellikle malabsorptif cerrahilerde daha belirgindir.¹⁰ Optimal D vitamini replasmanının nasıl yapılacağı konusunda yeterli veri olmadığı için, değişik derneklerin farklı önerileri bulunmaktadır.¹¹ 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 klinik 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. Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, Goldenshluger A, Brodie R, Mintz Y, Weiss R. Bone Health following Bariatric Surgery: Implications for Management Strategies to Attenuate Bone Loss. Adv Nutr. 2018 Mar 1;9(2):114-127. doi: 10.1093/advances/nmx024.
6. 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.

7. 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.
8. Nakamura KM, Haglund EG, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int* 2014;25:151-8.
9. Sayadi Shahraki M, Mahmoudieh M, Kalidari B, Melali H, Mousavi M, Ghourban Abadi MR, Mirhosseini SH, Mirhosseini Dehabadi SA. Bone Health after Bariatric Surgery: Consequences, Prevention, and Treatment. *Adv Biomed Res.* 2022 Oct 31;11:92. doi: 10.4103/abr.abr_182_21.
10. Mayana Alves Baad V, Chaves Pereira de Holanda N, Fonseca Nogueira Alves J, Bandeira F, Célio Oliveira Dos Santos A, Alves Marcelino da Silva A, Cinthia Ferro Cavalcante T. Vitamin D Concentration Changes after Bariatric Surgery. *J Obes.* 2023 Sep 20;2023:4828052. doi: 10.1155/2023/4828052.
11. 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. Yüksek kan şekeri koşulları altında, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtlar artarak kemik hücrelerinin hasar görmesine ve işlevsel olarak bozulmasına yol açar. Özellikle, T2DM hastalarında kemik iliği mezenkimal kök hücre osteojenik etkinliğinin azalması, osteoporoza yol açan temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir.¹

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.² Ancak kırık riski Tip 2 Diyabetli hastalarda da yüksektir.² Kemikğin mikro-mimarisi ve metabolizması her iki grupta da bozulur. Özellikle diyabet süresinin uzaması ve komplikasyonların gelişmesi bu bozulmayı hızlandırır.^{3,4}

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 varlığı ve insülin kullanımı bulunmaktadır. DXA sonuçlarına göre kırık riski tahmininin risk değerlendirme motorları ile incelenmesi Tip 2 Diyabetliler için yanıltıcı olabilir.⁴

Çünkü DXA, kemik yoğunluğunu ölçse de kemik kalitesini değerlendirmede eksik kalabilmektedir. DXA'ya ek olarak Trabeküler Kemik Skoru (TBS) ve FRAX skorlama sistemi gibi ek uygulamalar ile kırık riski daha doğru tahmin edilebilir.⁵

10.3.3 Tanı ve Tedavi

Diyabeti olan bireylerde osteoporozu önlemek için uygulanacak yöntemler, toplum geneli için önerilen yöntemlerle aynıdır. Özellikle periferik nöropati, görme bozuklukları ve kas kaybı gibi diyabete bağlı olabilecek düşme risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Sağlıklı yaşam biçimi, yeterli D vitamini ve kalsiyum alımı gibi öneriler diyabetliler için de geçerlidir. Postmenopozal kadınlar ve erkekler için geçerli olan osteoporoz tedavi önerileri, diyabet hastalarında da geçerliliğini korumaktadır.^{4,6}

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 hastalarında osteoporozun tanısı, tedavisi ve izleminde uygulanan öneriler, genel toplumda uygulananlarla aynıdır.

Kaynaklar

1. Jiang L, Song X, Yan L, Liu Y, Qiao X, Zhang W. Molecular insights into the interplay between type 2 diabetes mellitus and osteoporosis: implications for endocrine health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jan 17;15:1483512. doi: 10.3389/fendo.2024.1483512.
2. 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.
3. Starup-Linde J, Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):93-9.
4. Hordon LD. Bone disease in diabetes mellitus. In *Uptodate (Ulaşım Kasım 2015)*.
5. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
6. 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.

Osteoporoz Tedavisi

11.1 NONFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Kemik sağlığının ve kemik mineral yoğunluğunun (KMY) temel belirleyicisi genetik olmakla beraber, yaşam tarzına bağlı bir takım değiştirilebilir faktörlerin düzenlenmesi, osteoporoz oluşumunu engellemek açısından oldukça önemlidir. Sağlıklı kemik yapısının oluşumunda, beslenme, puberteye giriş zamanı, menstruasyon düzeni, egzersiz durumu, bazı hastalıklar ve ilaçların kullanımı rol oynar. Bu faktörlerden kaynaklanabilecek olumsuz durumlar optimal doruk kemik kütlesine ulaşmayı ve korumayı engeller. Bu nedenle yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, dengeli beslenme, düzenli egzersiz, sigara ve aşırı alkol kullanımından kaçınma ve düşme riskini artıran faktörleri ortadan kaldırmayı içeren nonfarmakolojik yaklaşımın doğru planlanması ve uygulanması önemlidir.

Nonfarmakolojik yaklaşım ile kemiğin güçlenmesi ve kırık riskinin azaltılması sağlanabilir.¹⁻³ Bu yaklaşımda amaç;

- Sağlıklı iskelet gelişimini sağlayarak optimal kemik kütlesine ulaşmak,
- Optimal kemik kütlesine ulaştıktan sonra fizyolojik kemik kaybından daha fazla ve hızlı kemik kaybı gelişmesine engel olmak,
- Kırık oluşmasını önleyerek iskeletin yapısal bütünlüğünü korumaktır.

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 faktörü arttırmak ya da kalsiyum absorpsiyonunu arttırmak gibi mekanizmalarla KMY'nin korunmasında rol oynayabilir.⁴ 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.^{5, 6} Hayvansal ve bitkisel proteinler dengeli olarak alınmalıdır. Vegetaryenlerde KMY'nin daha düşük olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber bu klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.⁷ Bu nedenle, vegetaryenlerde kırık riskinin arttığı söylenemez.

Aşırı sodyum alımı idrarla kalsiyum atılımını artırarak negatif kalsiyum dengesine yol açar.⁸ Bu etkiye duyarlılıkta bireysel farklar olmakla beraber, idrarla her 100 mmol sodyum atılımı 1 mmol kalsiyum atılımına neden olur. Kalsiyum alımının artırılmasıyla bu etkiden ne kadar korunulabileceği de net değildir.

Kemikte bol miktarda bulunan magnezyumun kullanımının KMY veya kırık riski üzerine etkisi ile ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Çoğu insan diyetle yeterli miktarda magnezyum aldığından, osteoporozda magnezyum takviyesi genellikle gerekli değildir. Magnezyum eksikliği riski taşıyan kişiler (örneğin gastrointestinal emilim bozukluğu, kronik karaciğer hastalığı, uzun süre proton pompa inhibitörü veya diüretik kullananlar) takviyeden fayda görebilir. Ayrıca, magnezyum, kalsiyum takviyesine bağlı gelişen kabızlığı önlemeye yardımcı olabilir.

K vitamini ise kemik mineralizasyonunda rol oynayan osteokalsinin karboksilasyonunu ve böylece hidroksiapatit mineraline bağlanmasını sağlar. Bu nedenle, K vitamini eksikliğinin kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir. Nitekim literatürde K1 (phylloquinone) veya K2 (menatetrenone) verilmesinin kemik sağlığı ve osteoporoz açısından faydalı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır ve Japonya'da K2 vitamini osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.⁹ Ancak, bu bulgular diğer çalışmalar ve popülasyonlarda doğrulanmamış olduğundan K vitamininin osteoporoz önleme ve tedavi stratejilerinde standart bir öneri olarak kullanımı mevcut veriler ışığında kabul edilmemektedir.

Çinko, kemik mineralizasyonu için gerekli bir mineraldir. Çinko eksikliğinin yaşlı bireylerde malnütrisyonu eşlik edebileceği ve kemik sağlığını olumsuz etkileyebileceğini bildiren çalışmalar bulunsun da çinko ile kemik sağlığı arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, kemik sağlığını iyileştirmeye yönelik rutin çinko takviyesi önerilmemektedir.

Özetle, osteoporoz gelişimini önlemeye yönelik özel bir diyet ya da besin desteği olmadığı bilinmeli, tüm besin öğelerini içeren dengeli beslenme sağlanmalıdır. Kemik için özel önemi olup literatürde ve kılavuzlarda standardize olmuş önerilere sahip beslenme ve hayat tarzı ile ilgili önemli konulardan aşağıda ayrı başlıklar halinde bahsedilecektir.

11.1.2 Kalsiyum

Kemik sağlığı için, çocukluktan başlayarak tüm yaş gruplarının yeterli miktarda ve düzenli olarak kalsiyum almaları gerekmektedir. Kalsiyum alım miktarı özellikle kemik kitlesinin hızlı değiştiği dönemler olan adolesan dönemde doruk kemik kitlesine ulaşırken ve postmenopozal dönemde/ ilerleyen yaşla birlikte kemik kaybı hızlanırken daha da önem kazanmaktadır.

Yaş gruplarına göre ihtiyaç duyulan kalsiyum miktarı Tablo 1’de gösterilmiştir. “Bone Health and Osteoporosis Foundation” (BHOFF; eski adıyla National Osteoporosis Foundation)’ ın erişkinler için günlük kalsiyum ihtiyacı ile ilgili önerileri Institute of Medicine (IOM) ile aynı doğrultuda olup, 19-50 yaş arası kadınlar ve 19-70 yaş arası erkekler için 1000 mg/gün, 51 yaş ve üzeri/postmenopozal kadınlar ile 71 yaş ve üzeri erkekler için 1200 mg/gün kalsiyum alımı şeklindedir. ^{1, 10}

Tablo 1. 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)¹⁰

Günlük kalsiyum ihtiyacı beslenme ile sağlanmaya çalışılmalıdır. Kalsiyumdan zengin gıdalar temel olarak süt ve süt ürünleridir (Tablo 2).¹¹ Diyet yoluyla alınan kalsiyumun %75-80’i süt ve süt ürünlerinden gelmektedir.

Tablo 2. 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

Süt ve süt ürünleri dışında kalsiyumdan zengin gıdalar; kara lahana, ıspanak, asma yaprağı, turp, kivi, hurma, bamya, 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 sebzeler olan baklagiller, kuru yemişler (fındık, fıstık vb.) az miktarlarda kalsiyum içerir. Süt ürünleri dışındaki bu 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.

Marketlerde satılan kalsiyumdan zenginleştirilmiş gıdalar ülkemiz mutfağında diğer ülkelere kıyasla daha az yer tutmakla birlikte (bitkisel sütler, kahvaltılık gevrekler, meyve suları, tofu, soya sütü vb.) tüketim miktarlarına göre günlük kalsiyum alımına katkıda bulunabilirler.

Özetle, diyetle günlük kalsiyum alımı, bir gün içerisinde alınan süt ürünlerinin porsiyon miktarları üzerinden hesaplanan kalsiyum alımı ve süt ürünü dışındaki besinlerden gelen kalsiyum alımının (günde yaklaşık 250 mg) toplamı kadardır.

Bir porsiyon süt ürünü 200-250 mg kalsiyum içermektedir ve ölçü/miktarları Tablo 3'te belirtilmiştir. Yaşa göre önerilen kalsiyum alımlarını gıda yoluyla tamamlamak için günde 3-4 porsiyon süt ürünü tüketmek gerekmektedir.

Tablo 3. Bir porsiyon süt ürünü ölçüsü/miktarı^{12,13}

Her 100 gramda mevcut kalsiyum miktarı	
Süt	1 kupa veya 240 ml
Yoğurt	1 küçük kase veya 200 ml
Yoğurt (ev yapımı)	1 kupa veya 1 küçük kase veya 240 ml
Kefir	1 kupa veya 240 ml
Ayran	1.5 kupa veya 1 büyük bardak veya 1 büyük hazır ayran veya 350 ml
Beyaz peynir	3 parmak veya 2 kibrit kutusu veya 60 gram
Kaşar Peyniri	2 parmak veya 40 gram

Batılı tarz beslenmede, gıda yoluyla 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.iofbone-health.org/calcium-calculator>). Günlük kalsiyum alımı buna benzer bir hesaplama ile öngörülüp günlük alım yaşa göre önerilen miktarın (postmenapozal kadınlar için 1200 mg) altında kalıyorsa dışarıdan takviye edilmelidir.

Kalsiyum takviyeleri, kalsiyum tuzları halinde bulunur ve her birinin içindeki elemental kalsiyum oranı değişiklik gösterir (Tablo 4). Kalsiyum preparatını seçerken içerdiği elemental kalsiyum miktarı dikkate alınmalıdır.¹⁴ Çoğunlukla kalsiyum karbonat kullanılmaktadır. Kalsiyum karbonatın elemental kalsiyum içeriği yüksektir (%40). Emilimi için mide asiditesi gerektiğinden, yemekten sonra alınması önerilir. Kalsiyum sitratın elemental kalsiyum içeriği daha az olduğundan (%21), günde iki veya daha fazla 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. Kullanılan formdan bağımsız olarak optimal gastrointestinal emilim için kalsiyum takviyesi, doz başına 500-600 mg'ı geçmemelidir. Günlük 600 mg'dan fazla kalsiyum takviyesi gereken hastalarda, doz bölünerek alınmalıdır.

Tablo 4. Kalsiyum tuzlarının elemental kalsiyum içeriği¹⁴

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

Kalsiyum alımındaki yetersizlik kemik sağlığı üzerine negatif etki göstermekle birlikte çalışmalar tek başına kalsiyum kullanımının KMY'yi korumada ve kırık riskini azaltmada sınırlı etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Mevcut bulgular kırık önleme stratejisi olarak tek başına kalsiyum kullanımını desteklemek için yeterince güçlü değildir. Kalsiyumun D vitamini ile birlikte kullanılmasının, yalnızca kalsiyum takviyesine kıyasla kırık riskini azaltmada daha etkili olduğu düşünülmektedir. "National Osteoporosis Foundation" tarafından yapılan bir metanalizde kalsiyum ve vitamin d kombinasyonunun toplam kırık riskinde %15, kalça kırığı riskinde %30 azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Ayrıca osteoporoz tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların etkinliklerini ortaya koyan çalışmalarda da kalsiyum ve vitamin D takviyesi standart tedavi olarak verilmektedir. Bu nedenle, kırık önleme için kalsiyum ve D vitamininin birlikte alımı tercih edilmelidir.

Kalsiyum suplementasyonunun böbrek taşı, nefrokalsinozis, kardiyovasküler hastalık riskini arttırabileceğine dair veriler mevcuttur. Nefrolitiazis öyküsü olanlarda kalsiyum takviyesi hakkında karar vermeden önce etyolojiye ve hiperkalsiüriye yönelik değerlendirilmelidirler. İdiopatik hiperkalsiüri tanısı konulan hastalar tiazid diüretikler ile tedavi edilebilir. Hiperoksalüriye bağlı böbrek taşları olan hastalarda ise kalsiyum sitrat kullanılabilir. Bazı çalışmalar ve metaanalizlerde ise kalsiyum takviyesi ile miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olayların riskinde potansiyel bir artış olabileceğini öne sürülmüştür. Ancak, bu bulgular genellikle sınırda istatistiksel anlamlılığa sahip olup sonuçların çalışma tasarımlarındaki faktörlerden etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir. Nitekim diğer çalışmalarda kalsiyum takviyesi ile artmış kardiyovasküler risk arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹⁶ Kalsiyum takviyesi ile ilgili devam eden tartışma, kalsiyum takviyesinin kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkileri ile potansiyel olumsuz etkileri arasındaki risk-fayda dengesini belirlemeye çalışmaktır. Dolayısıyla, kalsiyum takviyeleri yalnızca toplam kalsiyum alımını önerilen seviyeye çıkarmak gerektiğinde kullanılmalıdır. Günde 1200-1500 mg'dan fazla kalsiyum alımının yararı açık değildir. Bu miktarların üzerinde kalsiyum alımının kemik gücünde artışa yol açtığına dair kanıt bulunmamaktadır.

11.1.3 D Vitamini

Sağlıklı kemik yapısına ulaşmak ve osteoporozu önlemek için, çocukluk, ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde yeterli D vitamini alınması sağlanmalıdır.

Optimal düzeydeki D vitamini durumu bisfosfonat tedavisine yanıtı artırabilir, KM-Y'yi yükseltebilir ve kırıkları önleyebilir. Bazı çalışmalar D vitamininin kas gücü, denge ve düşme riskinde de iyileşme ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.^{17,18} Bununla birlikte, sistematik derlemeler ve vitamin D suplementasyonunun etkisini inceleyen VITAL çalışması, kalsiyum olmadan tek başına takviye D vitamininin, genel olarak sağlıklı yetişkinlerde KMY'yi önemli ölçüde etkilemediğini veya düşme riskini azaltmadığını göstermektedir.¹⁹ Bu bulgular, yeterli bazal D vitamini seviyelerine sahip yetişkinler için geçerlidir ve ciddi eksiklikleri veya osteoporozu olanları kapsamamaktadır.¹

Çoğu sağlıklı erişkinde serum vitamin D düzeyi olması gerekenden düşüktür.^{20,21} Beslenme ile D vitamini alımı yetersizdir çünkü D vitamini doğal olarak çok az gıdada bulunur. Amerika Birleşik Devletleri'nden farklı olarak Türkiye'de D vitamini ile zenginleştirilmiş gıdalar ise sınırlıdır. D vitamini eksikliği, yetersiz alımın yanı sıra sıklıkla güneş ışığına yeterli miktarda maruz kalmama ile ilişkilidir. Türkiye'nin coğrafi konumu itibarıyla yaz aylarında güneş ışığı alma potansiyeli yüksek olsa da çoğu insan bu avantajdan tam anlamıyla yararlanamamaktadır. Kapalı ortamlarda fazla zaman geçirme ve güneş maruziyetini kısıtlayacak giyinme tarzı önemli rol oynamaktadır.

BHOF kemik sağlığı açısından 50 yaş ve üzerindeki bireyler için günlük 800-1000 IU, Institute of Medicine (IOM) ise 70 yaşına kadar olan bireyler için günlük 600 IU, ≥ 71 yaş yetişkinler için günlük 800 IU D vitamini alımı önermektedir. IOM'nin önerileri, toplumun %97,5'inde 25(OH)D düzeylerini 20 ng/mL seviyesinde tutmak için yeterli miktarda D vitamini alımı prensibine dayanmaktadır.^{1, 10} Kemik sağlığı için optimal serum 25(OH)D seviyesi konusunda tartışmalar devam etmekle birlikte, daha ideal olabilecek 30 ng/mL'lik biraz daha yüksek bir serum 25(OH)D seviyesi için, BHOF tarafından önerildiği gibi daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Erişkinlerde D vitamini alımı için güvenli üst sınır 4000 IU/gün olarak belirlenmiştir.¹⁰ Aşırı D vitamini alımı, özellikle kalsiyum takviyesi ile birlikte, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve böbrek taşı gibi yan etkilere yol açabilir. Hastalara ek D vitamini reçete edilmeden önce, halihazırda kullandıkları diğer besin takviyeleri (bazılarında D vitamini bulunabilir) mutlaka sorgulanmalıdır.

Uzun süredir yaygın olarak uygulana gelen pratik, serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/mL arasında olmasını hedefleyecek şekilde tedavi vermektir.²² Serum 25(OH)D düzeyi ≤ 20 ng/mL olanlarda, önce 8 hafta süre ile haftada 50.000 IU (veya günlük 6000 IU) D3 oral olarak verilir, ardından 1500-2000 IU/gün ile tedaviye devam edilir. D vitamin düzeyi >20 ng/mL üzerindeki erişkinlerde ise >30 ng/mL'nin üzerindeki düzeylere ulaşabilmek için 1500-2000 IU/gün vitamin D3 verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

11.1.4 Alkol

Yoğun alkol alımının kemik üzerine olumsuz etkileri olabilmektedir.²³⁻²⁵ Bu etkisi, bu kişilerde beslenmenin kötü olması, kalsiyum ve vitamin D eksikliği, alkolün kemik yapımı üzerine negatif etkisi, kronik karaciğer hastalığı gelişmesi, düşme riskinin artmış olması ile ilgilidir. Alkol alımı 30 g/ gün miktarını geçmemelidir. Osteoporoz riski taşıyan postmenopozal kadınlara, günlük 2 birim içkiden fazla tüketmemeleri tavsiye edilmelidir (1 birim içki şu miktarlara eşittir: 120 mL şarap, 30 mL likör veya 260 mL bira).

11.1.5 Kafein

Kafein, kalsiyum emilimini azaltarak ve hiperkalsiüriye yol açarak, kemik sağlığını olumsuz etkiler.²⁶ 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

Birçok çalışma, sigara içmenin osteoporotik kırık riskini artırdığını ortaya koymaktadır. Bu nedenle sağlıklı kemik oluşumu ve devamı için sigara içilmemelidir. Sigara osteoprogenitör hücrelerin osteoblastik farklılaşmasını bozar, mineral içeriği azaltır, östrojeni azaltır.^{27,28} Böylece, kemik kaybına yol açarak kırık riskini artırır. 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

- Kalsiyum alımı, yaş ve cinsiyete uygun olacak şekilde yaşam boyu yeterli düzeyde olmalıdır (Sınıf A).
- Vitamin D düzeyi yeterli tutulmalıdır (Sınıf A).
- Dengeli beslenme önerilir (Sınıf D).
- Sigara içilmemelidir (Sınıf B).
- Alkol tüketimi sınırlandırılmalıdır (Sınıf B).
- Günlük kafein alımı 200 mg'ın altında olmalıdır (Sınıf C).

11.1.7 Egzersiz

Egzersiz, doruk kemik kütlelerinin sağlanması ve korunmasında, kondisyon, fleksibilite, denge ve güç artışı sağlanarak düşmelerin ve kırıkların önlenmesinde önemli

rol oynar.^{29, 30} Osteoporozlu veya osteoporoz riski olanlarda egzersiz fizik fonksiyonu artırır, ağrıyı kontrol eder, dengeyi ve kas gücünü iyileştirerek hayat kalitesini yükseltir. 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. Çocuklar ve genç erişkinler, aktif olduklarında daha yüksek doruk kemik yoğunluğuna ulaşırlar. Premenapozal ve postmenapozal kadınlarda kas gücünün KMY ile orantılı olduğu gösterilmiştir.^{31, 32} Kuvvet antrenmanı yapan erken postmenapozal kadınlarda, yapmayanlara göre KMY'da %2 oranında artış saptanmıştır. Yaşlılarda da egzersiz ile kas gücü artmakta, düşme riski azalmakta ve KMY kaybı yavaşlamaktadır.³³

Egzersizin KMY üzerine olan net etkisi küçük görünmekle birlikte metanalizler bu değişimin kırık riskinde %10'luk bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir.³⁴ Çok muhtemelen egzersiz yoluyla artan denge ve kas gücünün düşme riskini azaltmasının etkisi KMY artışından daha önemli gibi görünmektedir.

Kemik üzerine mekanik etki veya yerçekimi kuvveti kalktığı zaman (uzun süreli yatak istirahati, immobilizasyon gibi) kemik kaybı hızlı ve yoğun olur. Bu nedenle osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde yürüyüş, jogging, koşu, Tai Chi, merdiven çıkma, tenis ve dans gibi yerçekimine karşı yapılan aerobik egzersizler ve ağırlık egzersizleri, pilates gibi kas güçlendirme ve direnç egzersizleri önerilir. Bu egzersizlerden herhangi birinin haftada 3-4 gün 30-40 dakika süre ile yapılması ve üzerine birkaç dakikalık sırt ve postür egzersizleri eklenmesi ve bu alışkanlığın ömür boyu düzenli sürdürülmesi önerilmektedir. Yüzmenin, ağırlık egzersizi olmaması nedeniyle, kemik kütlesini arttırdığı yönünde veri yoktur, ancak kas gücünü artırması nedeniyle faydalı olabilmektedir.

Egzersiz planlarken unutulmaması gereken bir nokta, premenopozal genç kadınlarda yapılan egzersizin östrojen düzeyinde azalmaya yol açacak yoğunlukta olmamasıdır. Egzersizin indüklediği amenore, düşük östrojen düzeyi egzersizin olumlu etkilerini azaltır. Ayrıca ilerlemiş osteoporozu olan hastalar, ağırlık kaldırırken veya öne-yana doğru eğilme tarzında hareketler yaparken dikkatli olmalıdırlar. Çünkü itme, çekme, kaldırma veya omurga fleksiyonu ve rotasyonu içeren hareketler omurga kırığına neden olabilir. 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, ışıktandırma gibi) düşmesine neden olmayacak şekilde düzenlenmelidir (Tablo 5). Görme bozukluğu varsa düzeltilmeli, vitamin D replasmanı yapılmalı, nörolojik hastalığı varsa tedavi edilmeli ve gereğinde koltuk değneği, yürüteç gibi destek aletleri kullanılmalıdır.³⁵ Kalça koruyucu giysiler düşmeyi azaltmaz, ancak düşme sırasında şok absorban etki ile kırık riskini azaltır.³⁶ Bunlar, düşme sonrasında kırık riski yüksek olabileceklere önerilmektedir.

Tablo 5. Düşmeleri önleyecek tedbirler

Halılar kaymayı önlemek için tespit edilmiş olmalıdır.
Yaşam ortamında takılıp düşmeyi kolaylaştıran tarzda yerleşmiş eşyalar veya kablolar 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

- Osteoporozu veya osteoporoz riski olanlarda hastanın yaşına ve fonksiyonel kapasitesine uygun rezistans eğitimini içeren veya ağırlık taşıyıcı aerobik egzersizler önerilmelidir (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. LeBoff, M.S., et al., The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int, 2022. 33(10): p. 2049-2102.
2. Kanis, J.A., et al., European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int, 2019. 30(1): p. 3-44.

3. Camacho, P.M., et al., American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*, 2020. 26(Suppl 1): p. 1-46.
4. Hannan, M.T., et al., Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(12): p. 2504-12.
5. Rizzoli, R., et al., Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine*, 2001. 68(5): p. 383-92.
6. Schurch, M.A., 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(10): p. 801-9.
7. Appleby, P., et al., Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. *Eur J Clin Nutr*, 2007. 61(12): p. 1400-6.
8. Teucher, B., 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(9): p. 1477-85.
9. Alonso, N., et al., Role of Vitamin K in Bone and Muscle Metabolism. *Calcif Tissue Int*, 2023. 112(2): p. 178-196.
10. in Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, A.C. Ross, et al., Editors. 2011: Washington (DC).
11. Gueguen, L. and A. Pointillart, The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr*, 2000. 19(2 Suppl): p. 119S-136S.
12. International Osteoporosis Foundation (IOF). List of Calcium Content of Common Foods. Available from: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium/list-of-calcium-content-of-common-foods>.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER). 2022; Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf.
14. Straub, D.A., Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract*, 2007. 22(3): p. 286-96.
15. Weaver, C.M., et al., Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 2016. 27(1): p. 367-76.
16. Reid, I.R., Calcium Supplementation- Efficacy and Safety. *Curr Osteoporos Rep*, 2025. 23(1): p. 8.
17. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005. 293(18): p. 2257-64.
18. Chung, M., et al., Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2011. 155(12): p. 827-38.
19. LeBoff, M.S., et al., Effects of Supplemental Vitamin D on Bone Health Outcomes in Women and Men in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Bone Miner Res*, 2020. 35(5): p. 883-893.
20. Holick, M.F., et al., Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(6): p. 3215-24.
21. Looker, A.C., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(6): p. 1519-27.
22. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): p. 1911-30.
23. Waugh, E.J., 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): p. 1-21.
24. Kanis, J.A., et al., Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int*, 2005. 16(7): p. 737-42.
25. Maurel, D.B., et al., Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*, 2012. 23(1): p. 1-16.

26. Hallstrom, H., et al., Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women. *Osteoporos Int*, 2006. 17(7): p. 1055-64.
27. Krall, E.A. and B. Dawson-Hughes, Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res*, 1999. 14(2): p. 215-20.
28. Benson, B.W. and J.D. Shulman, Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine Tob Res*, 2005. 7(5): p. 719-24.
29. Granacher, U., et al., The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports Med*, 2013. 43(7): p. 627-41.
30. Sherrington, C., et al., Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2008. 56(12): p. 2234-43.
31. Snow-Harter, C., et al., Muscle strength as a predictor of bone mineral density in young women. *J Bone Miner Res*, 1990. 5(6): p. 589-95.
32. Kelley, G.A., K.S. Kelley, and Z.V. Tran, 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(9): p. M599-604.
33. Choi, M. and M. Hector, Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*, 2012. 13(2): p. 188 e13-21.
34. Kelley, G.A., K.S. Kelley, and W.M. Kohrt, Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012. 13: p. 177.
35. Gillespie, L.D., et al., Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 2012(9): p. CD007146.
36. Gillespie, W.J., L.D. Gillespie, and M.J. Parker, Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. CD001255.

11.2 OSTEOPOROZUN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Osteoporozun farmakolojik tedavisi kemiğin yavaş değişen yapısı, kemik üzerinde etki gösteren faktörlerin çokluğu, toplumların yaşlanması ve postmenopozal dönemde geçen zamanın artması nedeniyle tedavi süresinin uzaması, etkin tedavi seçeneklerinin azlığı gibi nedenlerden dolayı zor ve uzun soluklu bir tedavidir. Son yıllarda yeni gelişen ilaçların ve klinik çalışmaların artmasıyla çok sayıda bilimsel organizasyon ve dernek osteoporoz tedavisinin değişen dinamiklerini yansıtacak şekilde tedavi önerilerini güncellemişlerdir.¹⁻⁷ Bu uluslararası kılavuzlar arasında bazı farklılıklar bulunsa da, temelde oldukça benzer tedavi prensipleri benimsenmektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği olarak biz de bu uluslararası prensipler çerçevesinde tedavi önerilerimizi oluşturmaktayız.

Osteoporozun farmakolojik tedavisinde ilk prensip, çizilecek olan yolun hastanın klinik durumu, kırık öyküsü, kemik mineral yoğunluğu düzeyi ve eşlik eden risk faktörleri doğrultusunda bireyselleştirilerek planlanması olmalıdır.

Osteoporozun farmakolojik tedavisine başlamadan önce bütün hastalar detaylı bir değerlendirmeden geçmiş olmalıdır. Bu aşamada yapılması gereken klinik değerlendirmenin genel prensipleri şunlardır:

1. Hastaların öyküleri osteoporoz gelişimini kolaylaştıran durumlar ve kırıkla ya da düşmeyle ilgili risk faktörleri yönünden detaylandırılır. Azaltılabilecek ya da yok edilebilecek riskler saptanarak uygun önerilerde bulunulur.
2. Fizik muayene ile osteoporoz (boy kısalması, kifoz, postur bozuklukları, omurga üzerinde hassasiyet, düşme riskini değerlendiren testler...) ve sekonder osteoporoz (Cushing sendromu, tirotoksikoz, mavi sklera, deri hiperelastisitesi...) ilişkin bulgu ve belirtiler yönünden dikkatle değerlendirilir. Temel laboratuvar testleri tamamlanır ve gerektiğinde ileri testler de istenerek sekonder nedenler dışlanır (bkz Bölüm 1 ve 2).
3. Hastalara DXA ve gereğinde vertebral görüntüleme yapılır. Osteopenili hastalarda FRAX risk skorlaması kullanılarak hastanın 10 yıllık kırık riski hesaplanır (bkz Bölüm 2).
4. Diyet ve hayat tarzı uygun şekilde düzenlenir. Kalsiyum ve D vitamini alımları değerlendirilir ve eksikler giderilir (bkz Bölüm 11 Nonfarmakolojik tedavi).
5. Farmakolojik ajanlar ile kimin ve nasıl tedavi edileceği, eldeki veriler ve klinik bilgi ile kararlaştırılır.

11.2.1 Farmakoterapi Endikasyonları

Tedavi edilmesi gereken hastalar şöyle tanımlanabilir:

1. Fajilite kırığı varlığı (kalça kırığı veya klinik ya da asemptomatik vertebral kırık)
2. Femur boynu, total kalça ya da lomber vertebradaki T-skorunun ≤ -2.5 olması
3. T-skorunun -1 ile -2.5 arasında olduğu düşük kemik kütlesi durumunda, FRAX skorlamasıyla 10 yıllık kalça kırığı riskinin $\geq 3\%$ ve/veya majör osteoporotik kırık riskinin $\geq 20\%$ olması durumlarında farmakoterapi düşünülmelidir.

Bu tedavi başlama önerileri postmenopozal osteoporozlu bireyler için genel kabul görmektedir. Her ne kadar fajilite kırığı varlığı, premenopozal osteoporoz, erkek osteoporozu ve glukokortikoid ilişkili osteoporoz durumlarında da ortak bir farmakoterapi endikasyonu olsa da, postmenopozal osteoporoz dışında kalan diğer osteoporoz tiplerinde kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinin farklı biçimde değerlendirilmesi, FRAX'ın öngörü değerinin değişkenlik göstermesi ve osteoporoz katkıda bulunan ek faktörlerin varlığı dikkate alınarak tedavi kararı verilmelidir (Detaylı farmakoterapi endikasyonları için ilgili bölümlere başvurunuz.)

11.2.2 Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Osteoporoz tedavisinde kullanılacak bir 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:¹⁻⁵

1. **Bisfosfonatlar** (alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit)
2. **Denosumab** (RANKL inhibitörü)
3. Paratiroid hormon analogları (**Teriparatid**: PTH (1-34) analogu ve **Abaloparatid**: Parathormon ilişkili protein analogu)
4. **Romozozumab** (Monoklonal anti-sclerostin antikoru)
5. **Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri** (SERM) (Raloksifen, Bazedoksifen)
6. **Hormon replasman tedavisi** (Östrojenler)
7. **Kalsitonin**

Bu ilaçlar dışında, kırık azaltıcı etkileri olabileceğine dair çalışma sonuçları olan, ancak kullanımlarına FDA tarafından onay verilmemiş, bazılarının EMA ya da diğer otoriteler tarafından onay verilmiş ve bazı ülkelerde kullanılmakta olan başka ilaçlar da vardır. Bu ajanlardan onay alıp klinik kullanım geçmişi olan bazılarının (strontium, PTH 1-84) artık bulunabilirliği olmayıp bazıları da kullanımı deneysel bazda kalmış ajanlardır.

Bu ajanlara örnek olarak;

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

Osteoporozun yönetiminde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmalarına göre iki temel başlık altında değerlendirilebilir:

1. **Antirezorptif ilaçlar:** Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki gösterirler.
2. **Anabolik ilaçlar:** Osteoblastik kemik oluşumunu uyarak etki gösterirler.

Tedavide kullanmakta olduğumuz ajanların çoğu antirezorptif özelliktedir. Antirezorptif ilaçlar, anabolik ilaçlara kıyasla çok daha ucuz ve kolay ulaşılan ilaçlardır. Yukarıda belirtilmiş olan ajanlardan teriparatid ve abaloparatid “anabolik ajanlar” grubunda olup, romosozumab kemik yapımını artırırken aynı zamanda yıkımını da inhibe ettiğinden “dual etkili” bir ajan olarak sınıflanmaktadır. Diğer tüm ajanlar antirezorptif gruptadır.

11.2.3 Bisfosfonatlar

Osteoporoz tedavisinde en uzun süredir ve en sık kullanılan ilaçlardır.

Etki mekanizmaları: Pirofosfat analoglarıdır. Hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemiğe entegre olurlar. Osteoklastların fonksiyonlarını ve çoğalmalarını inhibe eder, osteoklast apoptozisini artırır. Kemik rezorpsiyonunun azalması anlamına gelen bu durum zaman içerisinde kemik yapımının da etkileyerek kemik döngüsünün yavaşlamasına neden olmaktadır.

Bisfosfonatlar, hidroksiapatite yüksek afiniteyle bağlanmaları, metabolize edilmeleri, bağlandıkları kemik yüzeyde osteoklast aktivitesiyle tekrar serbest kalabilimleri ve kemik rezorpsiyonunun yavaş olması nedeniyle kemikte uzun süre kalabilir ve etkisini yıllarca sürdürebilirler. Bu özellik iki noktada önem kazanmaktadır. Birinci olarak ilaç kesildikten sonra kırık koruyucu etkinin bir süre daha devam ediyor olması bu grup ajanlarda “ilaç tatili” kavramını ortaya çıkartmıştır. İkinci olarak uzun kemik retansiyon süresi ve remodeling olayının sürekliliği nedeniyle gebelik durumunda bisfosfonatlar dolaşıma yeniden salınarak plasentadan fetüse geçebilir ve fetüsün kemik gelişimini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, gebe kalma olasılığı/ isteği olan fertil 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 fertil kadınlarda bisfosfonatları kullanmamak şeklindedir. Hasta ve varsa eşi bu duruma onay veriyorsa kullanımları düşünülebilir.

Kullanım şekli: Alendronat ve risedronat oral, zoledronik asid IV, ibadronat ise hem oral hem de IV yolla uygulanan bisfosfonatlardır.

Bütün oral bisfosfonatlar **sabah açken, bir bardak dolusu suyla** (başka sıvı kullanılmaz!) yutulur. **Alendronat** ve **risedronat** için 30 dakika, **ibandronat** için 60 dakika dik pozisyonda kalınması, sırt üstü uzanılmaması söylenmelidir. Hasta oturur durumda kalabilir ya da dolaşabilir. Bisfosfonatlar 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.

IV bisfosfonatların uygulama şekillerinden aşağıda ilgili ilaç kısmında bahsedilmiştir.

Alendronat

Postmenopozal osteoporozun tedavisi ve önlenmesinde, glukokortikoid osteoporozunun tedavisi ve önlenmesinde ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

İlk kabul edilen formu 10 mg/gün olup daha sonra haftada bir gün 70 mg'lık tabletleri onay almıştır ve günümüzde rutin kullanılan formül budur. Alendronatın D vitamini 2800 IU/hafta ve 5600 IU/hafta ile desteklenen kombinasyon tabletleri de mevcuttur.

Alendronat vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarında risk azaltıcı etkiye sahiptir. Vertebralarda ve kalçada kemik yoğunluğunu arttırmaktadır. Önkolda kemik kaybını önlemektedir. Alendronat, 3 yıllık kullanımla, önceden vertebral kırığı olmayanlarda yeni radyografik vertebral kırığı riskini %47, önceden vertebral kırığı olanlarda yeni radyografik vertebral kırıkları %44, klinik vertebral kırık riskini %55, çoklu vertebral kırık riskini %90 ve kalça kırığı riskini %51 azaltmaktadır. Bunu gerçekleştirirken KM-Y'de lomber bölgede %6-8 ve kalçada %4-5 artış sağlamaktadır.⁸⁻¹⁴

Tedavi süresi: 10 yıla kadar etkinlik ve güvenlik çalışmaları vardır. Alendronat kesildiğinde, hızlı kemik kaybının başlaması hemen olmaz. Riski çok yüksek olmayan hastalarda, 5 yıl kullandıktan sonra 1-2 yıllık ilaç tatilleri verilebilir. Şiddetli osteoporozda bu arayı 10 yıldan sonra vermek daha doğru olacaktır (Bkz. **"Bisfosfonatlar ile ilaç tatili"**).

Risedronat

Postmenopozal osteoporozun tedavisinde, glukokortikoid osteoporozunun önlenmesi ve tedavisinde ve erkek osteoporozunun tedavisinde endikedir.

İlk kabul edilen formu 5 mg/gün olup daha sonra haftada bir gün 35 mg'lık tabletleri onay almıştır. Ayda bir kez kullanılan 150 mg, ayda ardışık iki günde birer tane alınmak üzere 75 mg ve D vitamini ile kombine tablet ve efervesan formları kullanılmaktadır.

Risedronat vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarında risk azaltıcı etkiye sahiptir. Risedronat 3 yıl kullanıldığında, radyografik vertebral kırıklarda %41-49 azalma sağlanmıştır. Kalça kırığı risk azaltımını görmek amacıyla düzenlenen çalışmada kalça kırık riski azalması %30 olarak bulunmuştur. Risedronat çalışmalarında KMY artışları lomber bölge için %4.54, femur boynu için %2.75 olarak gerçekleşmiştir.¹⁵⁻¹⁹

Tedavi süresi: Dokuz yıla kadar güvenli kullanılabileceğine ilişkin verisi vardır. Üç yıl kullanıldıktan sonra 1 yıl ara verilen bir çalışmada, tedavisiz kalan 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 tatili süresinin daha kısa tutulması önerilmektedir (Bkz. **“Bisfosfonatlar ile ilaç tatili”**).

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 tedavi endikasyonları için kabul edilmiş doz 5 mg/yıl i.v. uygulama (15 dk'da verilir) şeklindedir.

Zoledronat, vertebral, nonvertebral ve kalça kırıklarında risk azaltıcı etkiye sahiptir. Vertebral kırıklarda %70, kalça kırıklarında %41 ve non-vertebral kırıklarda %25'lik risk azalması yapmaktadır.²⁰ Kalça kırığı nedeniyle cerrahi onarım yapılan hastalarda, sonraki kırık riskini %35 azaltmıştır.²¹

Tedavi süresi: Yılda bir 5 mg/i.v. uygulama şeklinde 9 yıllık güvenlik verisi 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 (Bkz. **“Bisfosfonatlar ile ilaç tatili”**).

İbandronat

Postmenopozal osteoporozlu hastalarda osteoporozun tedavisi için onaylıdır.

İlk kabul edilen formu 2.5 mg/gün olup daha sonra 150 mg tablet/ayda bir gün ve 3 mg /3 ayda bir IV (damar yolundan 15-30 saniyede verilir) dozları da onay almıştır.

İbandronat çalışmalarda, vertebral kırık riskini üç yılda %50-62 arasında azaltmıştır. Nonvertebral ve kalça kırık riskini azaltmamıştır.^{22, 23} Bu nedenle daha 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.

Bisfosfonatların kontrendikasyonları ve tedavi ile ortaya çıkan sorunlar:

Kullanılan ajanlara yönelik bir hipersensitivite söz konusu ise kullanılmazlar.

Hem oral hem de IV bisfosfonatlar, geçici hipokalsemiye neden olabilir. IV uygulama sonrası hipokalsemi daha sık görülmektedir. D vitamini eksikliği, yetersiz kalsiyum alımı ve hipoparatiroidizm durumlarında risk daha yüksektir ve hipokalsemi daha uzun sürebilir. Bisfosfonat tedavisi öncesinde hipokalsemisi olanlarda hipokalsemiyi derinleştirebileceği için kullanılmazlar.

Tüm bisfosfonatlar böbrek fonksiyonunu etkileyebilir ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 30–35 mL/dk'nin altında olan hastalarda kontrendikedir. Eğer GFR <35 mL/dk ise alendronat ve zoledronat, GFR <30 mL/dk ise risedronat ve ibandronat verilmaz. Orta dereceli (GFR: 30-60 mL/dk arasında) böbrek fonksiyon bozukluğunda alendronat ve risedronatın güvenle kullanılabileceğine ilişkin veri vardır.^{24, 25} IV bisfosfonat kullanımı sonrası böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülebilmektedir. Her enjeksiyondan önce GFR ölçülerek kullanım emniyeti araştırılmalı ve uygulama öncesinde hastanın yeterince hidrate olduğundan emin olunmalıdır. Riskli hastalarda zoledronik asit en az 30 dakikada yavaş infüzyonla uygulanmalıdır.

Nadir olmakla birlikte, bazı hastalar oral veya IV bisfosfonat tedavisine başladıktan sonra kemik, eklem, kas ağrıları tanımlamaktadır. İlaç kesildiğinde bu yakınmalar geçmektedir. Şiddetli kas-iskelet ağrısı gelişen hastalarda bisfosfonat tedavisi kesilmelidir.

Nitrojen içeren bisfosfonatların (ibandronat, zoledronat) IV ilk kullanımlarında vakaların %30-40'ında grip benzeri semptomlar (düşük dereceli ateş, kas ve eklem ağrıları) görülebilir.²⁰ Bu durum infüzyondan 24-72 saat sonra ortaya çıkan akut faz reaksiyonu ile ilişkilidir. Ateş, kas ağrısı birkaç gün devam eder. İnfüzyondan 1-2 saat önce başlanan antipiretik ilaçlar (ibuprofen veya parasetamol) genellikle semptomları hafifletir ve tekrarlayan infüzyonlarla semptomların sıklığı azalır.

Oral bisfosfonatlar gastrointestinal sorunlara neden olabilir. Üst gastrointestinal yan etkiler (reflü, özofajit, özofagus ülserleri), oral bisfosfonat intoleransının yaygın nedenlerindendir. Bu yan etkiler, oral bisfosfonatların özofagus ve mide mukozasına lokal etkilerine bağlanmaktadır. Doğru kullanım talimatlarına uyulduğunda bu yan etkilerin görölme sıklığı çok düşüktür. Özofagus hastalıkları olanlarda (akalazya, özofagus darlığı, Barrett özofagusu, özofagus varisleri vb.), ilaç alımı sonrası en az 30-60 dakika dik pozisyonunda kalamayan hastalarda, gastrointestinal sistemde cerrahi anastomoz bulunan bariyatrik cerrahi geçirmiş hastalarda (örn. Roux-en-Y gastrik bypass sonrası) oral bisfosfonatlar kullanılmamalıdır.

Geçmiş yıllarda oral bisfosfonat kullananlarda özofagus kanseri bildirimleri olması üzerine yapılan bir çalışmada 5 yıl ve daha fazla oral bisfosfonat kullanan küçük bir hasta grubunda özofagus kanseri ile ilişki (2/1000 vaka) ortaya konulmuştur.^{26, 27} Diğer gözlemsel çalışmalar ve meta-analizlerin sonuçları ise tutarsızdır. Bu iki durum arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, eroziv özofajit tanısı almış bazı hastaların biyopsilerinde alendronata benzer kristaller tespit edilmiş olması kronik inflamasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, Barrett özofagusu olan hastalarda oral bisfosfonatların kullanılması önerilmemektedir.

Farklı bisfosfonatlar ile göz ağrısı, bulanık görme, konjunktivit, üveit, sklerit gibi göz ile ilgili problemler bildirilmiş olsa da bu komplikasyonlar nadir görülmektedir.

Çok seyrek görülen fakat önemli bir komplikasyon, çene osteonekrozu (ÇO)'dur. Nekroz bölgesinde ağrı, şişlik, açıkta kalan kemik, lokal enfeksiyon ve patolojik çene kırıkları ile karakterizedir. ÇO, daha çok kanser tedavisi gören ve yüksek doz IV bisfosfonat kullanan bireylerde görülmektedir. Genel olarak osteoporoz endikasyonu ile bisfosfonat kullanımlarında (kansere dışı vakalar) ÇO riski %0.02-0.05 arasında seyretmektedir. Postmenopozal osteoporoz için oral bisfosfonat kullanan hastalarda sıklığının yaklaşık 10.000 ila 100.000 hasta-yılı başına 1 vaka olduğu tahmin edilmektedir. Önleme için bisfosfonat başlanan hastalara ÇO belirtileri ve risk faktörleri hakkında bilgi verilmelidir. ÇO gelişimi için risk faktörleri IV bisfosfonat kullanımı, kanser ve kanser tedavileri, yüksek doz ve uzun süreli kullanım, bozuk ağız hijyeni, invaziv diş müdahaleleri (diş çekimi, diş implantı gibi), kötü oturan protezler, glukokortikoid kullanımı, sigara ve diyabettir. Tedavi öncesinde ve tedavi altındayken iyi bir ağız hijyeni ve düzenli diş hekimi kontrolleri önerilir. Diş müdahalesi geçirecek ve bisfosfonat kullanmakta olan birinde tedaviye ara verilmesinin faydasını ortaya koyan veri olmaması nedeniyle bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur. Mevcut literatür, bisfosfonatların uzun yarı ömrü nedeniyle kemikte yıllarca süren etkilerini koruyabildiğini ve bu nedenle tedavinin kesilmesinin osteoklast aktivitesini kısa sürede normale döndürmediğini göstermektedir. Özellikle 3 yıl veya daha kısa süreyle oral bisfosfonat tedavisi gören ve eşlik eden komorbiditeleri olmayan hastalarda, diş çekimi gibi girişimsel işlemler öncesinde ilaç kesilmesine gerek olmadığı yönünde görüş birliği oluşmuştur. Ancak, dört yıl ve üzeri bisfosfonat kullanan veya eşlik eden komorbiditeleri olan veya ÇO gelişimi açısından yüksek risk taşıyan hastalarda, ilaç tatili bireyselleştirilmiş bir yaklaşımla değerlendirilebilir.²⁸ "American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)" 2022'de güncellenen kılavuzunda, bisfosfonatların uzun yarı ömrü nedeniyle tedavinin askıya alınmasının osteoklast aktivitesini kısa sürede normale döndürmediğini ve ÇO riskini azaltma etkinliği konusunda yüksek düzeyde kanıt bulunmadığını belirtilmektedir.²⁹ Özellikle, yüksek cerrahi risk taşıyan hastalarda son dozun diş müdahalesinden 1 hafta önce askıya alınarak tedaviye diş müdahalesinden sonra 4-6 haftalık bir iyileşme süreci tamamlandığında devam edilmesi şeklinde ilaç tatili stratejisi bazı kliniklerde uygulanmakla birlikte, bu yaklaşımın kırık

riskini artırabileceği ve antirezorptif tedavinin etkinliğini kaybetmesine neden olabileceği vurgulanmıştır. Buna ek olarak, AAOMS 2022 kılavuzu, dentoalveolar cerrahi prosedürlerin bisfosfonat tedavisi altında olan hastalarda genellikle ertelenmemesi gerektiğini ve ÇO riskinin diş çekimi gibi işlemler sonrası oldukça düşük olduğunu bildirmektedir. Bu konuda hasta özelinde değerlendirme yapılması gerekmektedir. Osteoporoz tedavisi sırasında ÇO gelişirse, bisfosfonat tedavisi kesilmelidir.³⁰⁻³²

Atipik femur kırığı (subtrokanterik femur kırıkları), uzun süreli bisfosfonat tedavisinin (medyan süre 7 yıl) nadir görülen bir komplikasyonudur. Atipik femur kırıkları düşük enerjili travmayla ya da kendiliğinden olan stres kırıklarıdır ve uzun süreli olarak kemik döngüsünün aşırı baskılanmış olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Genellikle hastalar kasık veya uyluk bölgesinde künt veya sıızlayıcı ağrı gibi prodromal semptomlar yaşar. Kırık oluşmadan önce çekilen röntgenlerde kortikal kalınlaşma görülebilir. İlk görüntüleme yöntemi genellikle konvansiyonel röntgendir, ancak gerekli durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya kemik sintigrafisi ile ileri inceleme yapılabilir. Mutlak risk 100.000 kişi-yılı başına 3.2 ila 50 vaka sıklığındadır. Risk kullanım süresiyle birlikte artmaktadır. İleri yaş, ≥1 yıl glukokortikoid kullanımı, kısa boylu ve kilolu olmak riski arttıran diğer faktörler olarak bulunmuştur. Kırık riski bisfosfonat kullanımının bırakılmasıyla azalmaktadır. Beş yıla kadar bisfosfonat kullanımı, genellikle atipik kırıklarla ilişkilendirilmez. Fakat daha uzun süredir bisfosfonat kullanan hastalarda yeni başlayan kasık veya uyluk ağrısı varlığında değerlendirme önerilir. Bu nedenle, bisfosfonat tedavisi almakta olanlarda 3-5 yıllık tedavinin sonunda kırık riski yüksek kalmaya devam etmeyen hastalarda ilaç tatili düşünülebilir.³³⁻³⁵

IV zoledronik asit kullanımıyla ilişkilendirilmiş bir başka sorun da bir çalışmada saptanan (HORIZON Pivotal Fracture Trial) atriyal fibrilasyon riski artışıdır (%1.3 vs. %0.5).²⁰ Diğer çalışmalarda bu durum doğrulanmamıştır. Hem IV hem de oral bisfosfonatların atriyal fibrilasyon riskini artırabileceğine dair veriler çelişkilidir. Mevcut bulgular, oral bisfosfonatların AF riskini artırma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalar IV zoledronik asit ile AF arasında daha anlamlı bir ilişki ifade etse de doğrudan bir nedensellik ortaya koyamamaktadır. Osteoporoz ve AF'nin benzer risk faktörlerine sahip yaşlı bireylerde daha yaygın görülmesi gözlemlenen ilişkiyi açıklayabilir. Daha kesin veriler elde edilene kadar, kırık önleme faydası ile AF riski arasında bir denge gözetilmeli ve ciddi kardiyak hastalık öyküsü veya AF geçmişi olan hastalarda IV bisfosfonatlar dikkatli kullanılmalıdır.

Bisfosfonatlar ile ilaç tatili:

Bisfosfonatlar kemik dokusunda birikip uzun süre kalabildiği için tedavi kesildikten sonra bir süre daha terapötik etkileri devam etmektedir. Bu durum, bazı hastalar için "bisfosfonat tatili" uygulanmasını mümkün kılmaktadır.

Tedavi başladığında yüksek kırık riski olup oral bisfosfonatlar ile 5 yıl, IV zoledronat ile 3 yıl tedavi edildikten sonra kırık riski stabilize olan (T-skoru >-2.5 olan ve yeni kırık

yaşamayan) hastalarda tatil düşünülebilir. Tedavi başlangıcında çok yüksek kırık riski olan [ileri yaş (≥ 70 yaş), kalça veya çoklu vertebra kırığı öyküsü, glukokortikoid kullanımı (>7.5 mg/gün)] ve tedavi altında kırık riski yüksek kalmaya devam eden (T-skoru ≤ -2.5 olan veya tedavi altında kırık yaşayan veya glukokortikoid kullanımı devam eden) hastalarda ise oral bisfosfonatlar ile 10 yıl (10 yıldan daha uzun süreli tedavinin fayda-risk dengesi bilinmemektedir), IV zoledronat ile 6 yıl (6 yıldan sonra ek fayda izlenmemiştir) tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.^{1-3, 5, 36} Daha uzun süre ile bisfosfonat kullanımı hasta bazında değerlendirilmelidir.

Bisfosfonat tatilinin süresi kesin olarak bilinmemektedir. Kemiğe bağlanma afinitesi Zoledronat > Alendronat > Risedronat şeklinde sıralandığından zoledronat tedavisi sonrası tatilin en uzun, risedronat sonrası en kısa, alendronat sonrası ise orta uzunlukta olması mantıklıdır. Tatil sırasında kırık yaşanması yeniden tedavi başlanmasını gerektirir. Tatil süresinde kırık yaşanmaz ise risedronat ve ibadronat kesildikten 18 ay, alendronat kesildikten 2 yıl, zoledronat kesildikten 3 yıl sonra kişinin yeniden tedavi ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gerekir.³ KMY'da anlamlı azalma veya eğer bakıldıysa tedavi altında baskılanmış olduğu bilinen kemik rezorpsiyon göstergelerinde artış izlenmesi tatilin sonlandırılmasını gerektirir.

Diğer bisfosfonatlar (Etidronat, Pamidronat, Tiludronat)

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

11.2.4 Denosumab

Kemik mikroçevresinde öncü hücrelerin olgun osteoklastlara farklılaşmasını, osteoklast fonksiyonunu ve osteoklastların yaşam sürelerini, reseptörü RANK'a bağlanarak arttıran " Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand" (RANKL)'a karşı tam insan monoklonal antikordur. RANKL'nin RANK ile bağlanmasını engelleyerek osteoklastların oluşumunu, işlevini ve hayatta kalmasını azaltır. Bu etki, kemik rezorpsiyonunun azalmasına ve kemik yoğunluğunun artmasına neden olur.

Denosumab postmenopozal osteoporoz, erkek osteoporozu ve glukokortikoid osteoporozu, yüksek kırık riskine sahip aromataz inhibitör tedavileri alan meme kanserli kadınlarda ve gonadotropin azaltıcı hormon tedavileri alan prostat kanserli erkeklerde kullanım onayı almıştır. Bu endikasyonlar için onaylanmış dozu 6 ayda bir subkutan (SC) 60 mg şeklindedir. Solid tümörlerin kemik metastazlarında ve dev hücreli kemik kanseri tedavisinde kullanılan 120 mg'lık preparatı mevcuttur.

Osteoporotik kırık riski yüksek olan postmenopozal osteoporozlu kadınlarda, bisfosfonatlara alternatif bir başlangıç tedavisi olarak denosumab kullanılabilir.

Osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda vertebral, nonvertebral ve kalça kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir ve 10 yıllık tedavi süresince güvenliği ve etkinliği korunmaktadır. Denosumab, üç yıllık uygulamada vertebral kırık riskini %68, vertebral kırık riskini %40 ve non-vertebral kırık riskini %20 azaltmıştır.^{37, 38}

Tedavi süresi: Altı ayda bir 60 mg SC uygulama şeklinde uygulanmaktadır. 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.

Denosumab'ın kemiğin yeniden şekillenmesi üzerindeki etkileri, bisfosfonat tedavilerinden farklı olarak, ilaç zamanında alınmadığında, 6-12 ay içerisinde tersine dönmektedir.³⁹ Bu nedenle ilacın düzenli bir şekilde ve zamanında uygulanmasının önemi hastalara anlatılmalıdır. Özellikle vertebral kırık riski hızla artmakta olup ilaç kesilmesi sonrası çoklu vertebral kırık bildirimleri mevcuttur. Bu yüzden denosumab ile ilaç tatili tavsiye edilmez. Eğer kırık riski azalmasının ve KMY kazanımının korunması arzulanıyorsa, başka bir ilaçla tedaviye devam etmek gerekir.

Denosumab tedavisinin nasıl bir protokol ile kesilmesinin uygun olduğu konusu halen belirsizliğini korumaktadır. Standart uygulama son denosumab enjeksiyonundan 6 ay sonra 5 mg IV zoledronat vermek şeklindedir. Bu uygulama takipte denosumab sonrası kemik kaybını azaltabilir ancak bu etki tüm hastalarda özellikle de uzun süre (3 yıldan uzun) denosumab kullanmış hastalarda görülmeyebilir veya koruma bir yıldan daha uzun sürmeyebilir. Çalışmalar, zoledronat infüzyonundan 3 ve 6 ay sonra kemik dönüşüm belirteçlerinin izlenmesinin, ne zaman tekrar zoledronat ihtiyacı ortaya çıkacağını belirlemede yardımcı olabileceği bildirmektedir. Eğer kemik dönüşüm belirteçleri mevcut değilse, güncel veriler ilkinden 6 ay sonra ikinci bir zoledronat infüzyonu uygulanmasının kemik kaybını önlemede faydalı olacağını öngörmektedir.^{3, 40} Denosumab tedavisinin kesilmesi sonrası ortaya çıkacak KMY kaybı göz önüne alınarak tedavi öncesinde gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır.

Yan etkileri: Denosumab hipokalsemiye neden olabilmektedir. Denosumab tedavisi öncesinde hipokalsemi ve D vitamini eksikliği varlığı araştırılmalı ve varsa tedavisi yapıldıktan ve durum düzeldikten sonra denosumab verilmelidir. Denosumab, böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendike değildir ve bu hastalarda doz ayarlaması gerektirmez. Ancak, bu hastalarda hipokalsemi riski daha fazladır. Denosumab, anjiyoödem, eritema multiforme, dermatit, döküntü ve ürtiker gibi hipersensitivite reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. Denosumab kullanan kadınlarda ciddi enfeksiyon insidansının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

Bisfosfonatlarda olduğu gibi denosumab ile de çene osteonekrozu seyrek olarak görülebilmektedir. Bu vakalar genellikle daha yüksek dozların kullanıldığı kanser vakalarıdır. Osteoporoz endikasyonu ile denosumab kullanımında (kansere dışı vakalar) ÇO riski %0.04-0.3 arasında seyretmektedir. Denosumab tedavisi alan hastalarda ilaç tatili vertebral kırık riskinde artış ile ilişkili olduğundan önerilmez. Dış müdahalesi öncesi genellikle böyle bir ara gerekli değildir çünkü ilaç dozları arasındaki zaman aralığı dış müdahalesi için yeterli bir pencere sağlar. Denosumab'ın kemikte depolanmadığı, ancak yarı ömrünün 25–32 gün olduğu dikkate alındığında, planlanan dentoalveolar işlemin son ilaç dozundan 4 hafta sonra ve yeterli iyileşme süresi sağlayabilmek adına bir sonraki denosumab uygulamasından en geç 6 hafta önce olacak şekilde yapılması önerilmektedir.²⁸ Bu dönem, osteoklast inhibisyonunun minimuma indiği ve cerrahi sonrası iyileşmenin en iyi şekilde desteklenebileceği süreç olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntem, ilaç tatili süresini minimal tutarak hem ÇO riskini azaltabilir hem de kırık riskini en aza indirebilir.

Denosumab da bisfosfonatlara benzer şekilde atipik femur kırıklarına (subtrokantetik) yol açabilmektedir. Hem FDA hem de EMA denosumab kullanımına bağlı olarak çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları (AFF) riskine ilişkin uyarılar yayınlamıştır. Bu tabloların gelişmesi durumunda denosumab'ın kesilmesi (ve başka bir tedavi ile devam edilmesi) önerilmektedir.

11.2.5 Teriparatid ve Abaloparatid

Teriparatid, rekombinant paratiroid hormonu (PTH 1-34) olup, ileri derecede osteoporozu olan ve kırık riski yüksek olan postmenopozal kadınlar, primer veya hipogonadal osteoporozu olan erkekler, glukokortikoid kaynaklı osteoporozu olan hastalar ve diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermeyen veya tolere edemeyen kişilerde endikedir.

Abaloparatid ise “parathormon related protein (PTHrP)” analogudur ve yüksek kırık riski taşıyan ve diğer osteoporoz tedavilerine yanıt vermeyen postmenopozal kadınlar için endikedir.

Bu endikasyonlar için onaylı dozlar teriparatid için günde bir kez 20 mcg (24 ay süreyle) iken abaloparatid için günde bir kez 80 mcg (18 ay süreyle) SC enjeksiyon şeklindedir. Teriparatid Türkiye’de bulunan bir ajan iken abaloparatid Türkiye’de bulunmamaktadır.

Teriparatid ile yapılan pivotal çalışmalarda vertebral kırık riski %65-69, non-vertebral kırık riski %53- 54 azalmaktadır. Yeterli hasta sayısına ulaşamadığından kalça kırık riski azalmasına dair birincil etkinlik verisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, sistematik inceleme ve meta-analiz düzeyinde kanıtlar, teriparatid ile tedavi edilen hastalarda kalça kırığı riskinin plasebo ile karşılaştırıldığında %56’lık relatif risk azalmasına neden olduğunu göstermektedir. KMY’yi vertebralarda %9-13, femur boynunda ise %6-9 arasında arttırmıştır.⁴¹⁻⁴³

Tedavi süresi: Teriparatid, güvenlik çalışmalarında yüksek (insan çalışmalarından 3-58 kat daha yüksek) dozlarda ratlarda osteosarkom sıklığında artışa neden olmuştur.^{44, 45} Faz 3 çalışmasının erken sonlandırılmasına neden olan bu durum FDA tarafından ilk onayda kullanım süresinin ömür boyu 24 ay ile sınırlandırılmasına ve prospektüsüne osteosarkom risk artışına dair bir uyarı konulmasına neden olmuştur. Bu nedenle kullanım süresi değişik ülkelerde 18-24 ay arasında değişmektedir. Türkiye’de de onayı ömür boyu 76 haftayı geçmeyecek şeklindedir. Pazarlama sonrası çalışmalarda insanlarda kullanılan doz ve sürelerde osteosarkom riskinin artmadığını gösteren verilerin birikmesi ile FDA 2020 yılında osteosarkom riskine dair uyarıyı kaldırarak kullanım süresi konusundaki önerisini “ömür boyu 24 ayın ötesinde kullanım seçeneği sadece kırık riski yüksek kalmaya devam eden veya tekrar yükselen hastalar için düşünülmelidir” şeklinde güncellemiştir.⁴⁶

Bu veriler ışığında ilacın kullanımı osteosarkom riskinin artmış olduğu hastalarda kontrendikedir. Teriparatid ve abaloparatid, primer hiperparatiroidizm ve tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidizm durumlarında da verilmemelidir. Teriparatid ve abaloparatid tedavisi öncesinde kalsiyum, PTH, 25(OH)D ve ALP düzeyi ölçümü zorunludur. Tedaviye başlamadan önce, hastalarda hiperparatiroidizm ve osteomalazi olmadığı gösterilmelidir.

Özetle, şu durumlarda bu ilacın kullanılmaması gerekir:

- Osteosarkoma riskinin artabileceği kişiler (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
- Hiperparatiroidizm (Primer veya sekonder)
- Başka metabolik kemik hastalığı olan hastalar (osteomalazi, osteopetrozis)
- Hiperkalsemi

Bu ajanlar, kemik metastazı olmayan kanser hastaları, ürolitiazisi olan veya böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilerde diğer ajanların kullanılmadığı/yeterli olmadığı durumlarda kar-zarar dengesi gözetilerek seçilmelidir.

Bu grup ajanlarda da aynen denosumabda olduğu gibi bir ilaç tatili kavramı yoktur. İlaç kesildikten sonraki 1 yıl içerisinde KMY kazanımları hızla kaybolmaya başlar. KMY kaybına uğrasa da vertebral ve nonvertebral kırıklardaki koruyuculuk 1-2 yıl daha devam eder.^{47, 48} Kemik kazanımlarını korumak için , teriparatid ve abaloparatid tedavisi sonrası rutin olarak bir antirezorptif ilaçla (bisfosfonat veya denosumab) tedaviye devam edilmelidir. Eğer tedavi kesildikten sonra alendronat tedavisine başlanırsa, kemik kaybı duracağı gibi, alendronata bağlı kemik yoğunluk artışı da sağlanabilmektedir.^{49, 50} Denosumab ile devam edilmesi ise daha yüksek kemik yoğunluğu artışıyla

ilişkili bulunmuştur.⁵¹ Bu veriler farklı çalışmalardan elde edilmiş olup farklı antirezortiflerin karşılaştırmalı olarak kırık önleme etkisine dair veri bulunmamaktadır.

Anabolik ajanların birinci basamak tedavi olarak kullanılmasının kemik kazanımı üzerine etkisi önceden bisfosfonat almış hastalara kıyasla daha fazla olmaktadır. Özellikle yakın zamanda uygulanmış veya kemikte retansiyon süresi uzun olan bisfosfonatlardan sonra anabolik ajanların etkisindeki bu küntleşme daha belirgin olabilir. Denosumab kesilerek arkasına teriparatide geçilmesi ise kemik yoğunluğu kaybı ile ilişkili bulunduğu için önerilmemektedir. Denosumab almakta olan bir hastaya teriparatid gerekliliği ortaya çıkarsa denosumabı kesmeksizin teriparatide başlanması önerilmektedir.⁵¹

Yan etkiler: Teriparatid kullanımının yan etkileri bulantı, ortostatik hipotansiyon ve bacak kramplarıdır. Ortostatik hipotansiyon yatar durumda düzelmektedir. İlk birkaç dozda gözlenmektedir. Hiperkalsemi sık görülmez, genellikle hafif asemptomatik ve geçicidir. İlaç alerjileri, ürtiker, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar farenjit söz konusu olabilmektedir.

11.2.6 Romosozumab

Romosozumab, monoklonal anti-sclerostin antikorudur. Sclerostin osteositlerde üretilir ve osteoblastlar üzerine etki ederek kemik yapımını inhibe eder. Romosozumab sclerostini inhibe eder, osteoblast fonksiyonları ve kemik yoğunluğunu iyileştirir, kırık riskini azaltır.⁵² Anabolik bir ajan olarak FDA 2019 da osteoporoz tedavisinde onaylamıştır.

Postmenapozal osteoporoz için endikasyon almasına neden olan pivotal çalışmada romosozumab 12 aylık kullanımda vertebral kırıklarda plasebo ile karşılaştırıldığında %73, alendronat ile karşılaştırıldığında %34'lük azalma sağlamıştır.^{53, 54} Her iki çalışmada da 12. ve 24. aylarda klinik kırıklar %27 ile %33 oranında anlamlı şekilde azalmıştır. 12 ay romosozumab tedavisini takiben 12 ay alendronat alanlarda, 24 ay boyunca alendronat alanlara kıyasla çalışma sonunda vertebral kırıklar (%48), omurga dışı kırıklar (%19) ve kalça kırıkları (%38) oranında anlamlı azalma göstermiştir.

Romosozumab 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 önerilmektedir. Romosozumab, çoklu vertebra kırığı veya kalça kırığı olan ve osteoporotik aralıkta KMY olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak, antirezortif tedavilerin başarısız olduğu kişilerde de ikinci basamak bir ajan olarak düşünülebilir. Daha önce teriparatid veya abaloparatid ile tedavi edilmiş hastalar için de bir seçenektir. Henüz erkeklerde kullanım için onaylanmamıştır.

Tedavi süresi: Subkutan olarak ayda bir 210 mg (her biri 105 mg olan iki subkutan enjeksiyon şeklinde) uygulanır ve 12 ay boyunca verilir. Romosozumab tedavisi sonrası antirezorbtiif ilaçlarla tedaviye devam edilmelidir.

Yan etkileri: Yan etki olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonları bildirilmiştir. Romosozumab alan hastalarda geçici hipokalsemi gözlemlenmiştir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce varsa hipokalsemi düzeltilmeli ve hastalara yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi sağlanmalıdır. Faz 3 çalışmalarından birinde romosozumab grubunda ciddi kardiyovasküler olaylar, alendronat grubuna kıyasla anlamlı derecede daha çok görülmüştür. Romosozumab, miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler (KV) ölüm riskini artırabileceğine dair bir uyarı ile FDA onayı almıştır.⁵⁵ Bu nedenle, romosozumabın miyokard enfarktüsü ve/veya felç hikayesi olanlarda kullanımı kontrendikedir. Kardiyovasküler olay geçirme öyküsü olmayan ama yüksek kardiyovasküler risk taşıyan kişilerde kullanımında ise yarar-risk dengesi dikkatlice değerlendirilmelidir. Atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu nadir olarak bildirilmiştir.

11.2.7 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. Bu nedenle birinci basamak tedavilerin uygun olmadığı osteoporoz hastalarında vertebral kırık riskini azaltmak için veya invaziv meme kanseri riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda kullanılabilir.

Raloksifenin vertebral kırıklardaki etkinliği MORE çalışmasıyla gösterilmiştir. 36 ay boyunca raloksifen alan kadınlarda, vertebral kırık riski %30 ila %50 oranında azalmıştır. Aynı çalışmada omurga ve kalça kemik mineral yoğunluğunda %2 ila %3'lük bir artış sağlamıştır. Nonvertebral kırıklarda ve kalça kırık riskini azaltmada etkisizdir.^{56, 57} Vertebral kırık riskini azaltmada onaylanmış dozu 60 mg /gün'dür.

Tedavi süresi: Tedavi güvenliği 8 yıllık çalışmalarla gösterilmiştir.⁵⁸ 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.

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

11.2.8 Östrojen

Antirezortif etkilidir. 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. 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.⁵⁹⁻⁶¹

Günümüzdeki endikasyonu, sadece postmenopozal osteoporoz önlenmesi içindir. Önlemede seçilecek hastalar, 60 yaşından genç veya menapoza girdikten sonra 10 yıldan daha az zaman geçmiş, osteoporoz gelişme riski yüksek olan ve diğer ilaçları kullanamayan hastalardır ve esasen böyle hastaların sayısı da pek azdır. Bunun dışında eğer şiddetli menopozal semptomlar nedeniyle hastaya östrojen replasmanı yapılacaksa, başka aktif osteoporoz tedavi edici ilaç kullanmaya gerek yoktur. Güncel öneriler, menopoz semptomlarının hafifletilmesi için gerekli olan en düşük dozda ve en kısa süreyle östrojen kullanılmasını önermektedir.¹⁻³

Etkin dozu 0.625 mg'dır. Hastanın uterusunun olup olmamasına göre, progesteronlu ya da progesteronsuz verilir. Östrojen tedavisi öncesinde hastaların tromboemboli açısından sorgulanması ve araştırılması gereklidir.

11.2.9 Diğer ilaçlar

Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum ranelat, iki stabil stronsiyum atomu ve organik bir bileşik (ranelik asit) içeren ağızdan alınan bir ajandır. Kemik yapımını arttıran, yıkımını ise azaltan bir ilaç olarak sunulmuştur. Zayıf bir antirezortif ajan olarak kabul edilir. Stronsiyum, ölçülen kemik mineral yoğunluğunu artırsa da bu etkinin bir kısmı stronsiyumun kemiklerde birikmesinden kaynaklanan bir ölçüm yanılığını temsil ettiği düşünülmektedir.

FDA onayı yoktur. EMA tarafından kullanımına izin verilmiş olduğu için bazı Avrupa ülkelerinde kullanım geçmiş olan bir ajandır. 2014 yılında EMA, stronsiyum ranelat kullanımını miyokard enfarktüsü, şiddetli cilt reaksiyonları, tromboembolik hastalık riskinde artış nedeniyle sınırlama tavsiyesinde bulunmuştur.⁶² Ancak, sonraki gözlemsel çalışmalarda stronsiyum ranelat kullanımıyla miyokard enfarktüsü riskinde bir artış gözlenmemiştir. Üretici firma, 2017 yılında ilacın pazarlama ve dağıtımını durdurmuştur.⁶³ Bu nedenle ilaç uzun süredir osteoporoz tedavisinde kullanılmamaktadır.

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.⁶⁴ 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 hipersensitiviteye yol açabildiği unutulmamalıdır. Kullanımında, zaman içinde ilaca karşı antikorlar oluştuğu gösterilmiştir. Bu antikorların blokan olmadığı sonraki çalışmalarda ortaya konmuştur.

Sodyum Fluorid

Bilinmeyen bir mekanizmayla yeni kemik oluşumunu uyardığı düşünülmektedir. Oluşan yeni kemiğin kalitesi ile ilgili kuşku vardır. Yeni kemik oluşumuna rağmen, kemik kırık riskindeki azaltıcı etkisi kuşkuludur. Bu nedenle osteoporoz tedavisinde kullanım onayı bulunmamaktadır.

11.2.10 Tedavi Seçiminde Genel Prensipler

Osteoporoz günümüzde henüz kesin bir tedavisi olmayan kronik bir hastalık olduğundan, tedavisine başlanan her hasta için uzun vadeli izlem ve yönetim stratejisinin planlanarak ilaç seçimi yapılması oldukça kritiktir. Seçilecek ajanı belirlerken hastanın kırık riski düzeyini, ek klinik risk faktörlerini, hastanın tercihlerini ve tedavinin maliyet etkinliğini göz önünde bulundurmamak gerekir.

Osteoporoz tedavisinde kullanılmakta olan 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. Önerilecek ilaç, tercihen hem kalça hem de vertebral kırık riskini azaltan ilaçlardan olmalıdır. Dolayısıyla ilaçların kırık azaltıcı etkileri bilinerek ilaç seçimi yapılmalıdır.

Genel olarak, hem vertebral hem de nonvertebral kırık riskini azalttığı gösterilmiş bir tedavi (alendronat, risedronat, zoledronik asit, denosumab, teriparatid, abaloparatid veya romosozumab) tercih edilmelidir. Bu etkiye sahip olmayan tedaviler (raloksifen, kalsitonin, ibandronat) ikinci planda değerlendirilmelidir. Tercih sırasında, hastanın özellikleri, ilaç yan etkileri ve maliyet-etkinlik gibi faktörler de dikkate alınmalıdır.

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.

Tedavide kullanılan ilaçların kırık azaltıcı etkileri ve endikasyonları kanıt düzeyleri ile birlikte Tablo 6'da gösterilmiştir. Glukokortikoid osteoporozunda endikasyonu olan ajanların kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kırık üzerindeki etkinlikleri de Tablo 7'de gösterilmiştir.

Bu ilaçların hepsi vertebral kırık riskini değişik derecelerde azaltmaktadır. Çalışmalar yüksek riskli postmenopozal kadınlarda vertebral kırıkları azaltmada teriparatid ve romosozumabın, sırasıyla risedronat ve alendronattan daha üstün olduğunu göstermektedir.

Tablo 6. Osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların kırık önleyici etkinliği^[3]

	Vertebral kırık	Non-vertebral kırık	Kalça kırığı	Çok yüksek kırık riskine sahip postmenopozal kadınlarda vertebral kırık önleme açısından üstünlük veya zayıflık	Erkekler için ruhsat
Alendronate	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ia)	Romozozumaba Göre Daha Zayıf (Ib)	Var
Risedronate	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ia)	Teriparatide'e Göre Daha Zayıf (Ib)	Var
Zoledronate	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ia)	KY	Var
Ibandronate	+ (Ib)	+ (Ib)	KY	KY	Yok
Denosumab	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ia)	KY	Var
Teriparatide	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ia)	Risedronata Üstün (Ib)	Var
Abaloparatide	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ib)	KY	Yok
Romozozumab	+ (Ib)	+ (Ib)	+ (Ib)	Alendronata Üstün (Ib)	Yok
HRT	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ia)	KY	Yok
Raloksifen	+ (Ia)	KY	KY	KY	Yok

KY: Kanıt Yok; HRT: Hormonal Replasman Tedavisi.

Kanıt düzeyleri:

Ia: Sistemik inceleme ve randomize kontrollü çalışmaların (RCT) meta-analizinden elde edilen kanıtlar

Ib: Bireysel RCT'ler (dar güven aralıklı)

IIa: En az bir randomize olmayan kontrollü çalışmanın veya iyi tasarlanmış kohort çalışmasının sistematik incelemesi

IIb: Bireysel kohort çalışması veya düşük kaliteli RCT'ler

Tablo 7. Glukokortikoid kaynaklı osteoporozda kullanılan ilaçların KMY ve kırık riski üzerindeki etkinliği^[3]

	Omurga KMY	Kalça KMY	Vertebral Kırık	Non-vertebral kırık	Omurga ve/veya Kalça KMY İçin Üstünlük Kanıtı
Alendronate	+ (Ib)	+ (Ia)	+ (Ia)	+ (Ia)	Teriparatide'e Göre Daha Zayıf (Ib)
Risedronate	+ (Ib)	+ (Ia)	+ (Ia)	KY	Zoledronata Göre Daha Zayıf (Ia)
Zoledronate	+ (Ib)	+ (Ib)	+ (Ia)	KY	Risedronate'e Göre Daha Üstün (Ib)
Denosumab	+ (Ib)	+ (Ia)	+ (Ia)	KY	BisfosfonatBisfosfonatlara Göre Daha Üstün (IIa)
Teriparatide	+ (Ib)	+ (Ib)	+ (Ia)	+ (Ia)	Alendronate'e Göre Daha Üstün (Ib)

KY: Kanıt Yok

Kanıt düzeyleri:

Ia: Sistemik inceleme ve randomize kontrollü çalışmaların (RCT) meta-analizinden elde edilen kanıtlar

Ib: Bireysel RCT'ler (dar güven aralıklı)

IIa: En az bir randomize olmayan kontrollü çalışmanın veya iyi tasarlanmış kohort çalışmasının sistematik incelemesi

Genel yaklaşım, kırık riski olan hastalarda tedaviye oral bir bisfosfonat ile (alendronat ya da risedronat) başlamak, bunlar tolere edilemiyorsa tedaviyi zoledronik asit ile sürdürmek şeklindedir. Eğer birinci basamak tedavi için bisfosfonatlar, hasta ile faktörler nedeniyle uygun değilse veya tolere edilemiyorsa, alternatif birinci basamak tedavi seçenekleri denosumab, teriparatid veya romozozumab olabilir. İstisnai

olarak bisfosfonata uygun olan, tolere edebilen ve sadece vertebral kırık riskinin azaltılmasının yeterli olduğu hastalarda ibadronat kullanılabilir.

Bisfosfonatlardan denosumaba geçilmesi ek KMY kazanımı sağlayabilir. Oral bisfosfonatlardan enjektabl tedavilere geçen kadınlarda denosumab'ın zoledronik asit ile karşılaştırıldığında, daha fazla kemik mineral yoğunluğu kazancı sağladığı görülmüştür. Bu bulgu, özellikle oral bisfosfonat tedavisinden yetersiz yanıt alan veya tedavi değişikliği gereken hastalarda, denosumabın daha etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir.⁶⁵

Denosumab tedavisine başlamadan önce, uzun vadeli tedavi planının, denosumabın nasıl kesileceği de dikkate alarak yapılması gerekir. Denosumabın arkasından bir anti-rezorptif tedavi planı olmadan kesilmemesi gerekir.

Bisfosfonat tedavisini tolere edemeyen, özellikle omurga kırıkları olan hastalarda, ikinci basamak tedavi seçenekleri olarak postmenopozal kadınlar ve 50 yaş ve üzeri erkeklerde teriparatid, postmenopozal kadınlarda teriparatid, abaloparatid veya romosozumab kullanılabilir. Üç anabolik ajan da (teriparatid, abaloparatid ve romosozumab) kırık riski taşıyan postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır; ancak yalnızca teriparatid erkeklerde kullanım için onaylanmıştır.

Anabolik ajanların bisfosfonatlardan önce birinci basamak tedavi olarak değerlendirilebileceği kişiler ise çok yüksek kırık riskine sahip bireylerdir. Çok yüksek kırık riskine sahip olan postmenopozal kadınlarda [son 2 yıl içinde vertebral kırık, ne zaman meydana geldiğinden bağımsız olarak ≥ 2 vertebral kırığı, KMY t-skoru ≤ -3.5 , yüksek doz glukokortikoid tedavisi (>3 ay boyunca ≥ 7.5 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri), yakın zamanda yaşanmış bir frajilite kırığı ile birlikte birden fazla klinik risk faktörünün varlığı] tedaviye anabolik ajanlar (teriparatid, abaloparatid, romosozumab) ile başlanabilir. Vertebral kırıkları olanlar başta olmak üzere, çok yüksek kırık riski taşıyan 50 yaş ve üzeri erkeklerde birinci basamak tedavi seçeneği olarak teriparatid kullanılabilir.

Anabolik ajanlarla (teriparatid, abaloparatid veya romosozumab) tedavi sonrası kemik yoğunluk artışının korunabilmesi için vakit kaybetmeden alendronat, zoledronat veya denosumab tedavisine geçmek gerekir. Hem alendronat hem de denosumabın, teriparatid veya romosozumab tedavisinden sonra vertebral ve kalçada kemik mineral yoğunluğunu koruduğu ve artırdığı gösterilmiştir.^{51, 54, 66, 67}

Frajilite kırığı gelişen hastalarda tedaviye derhal başlamak gerekir çünkü tekrar kırık riski, kırık sonrası en yüksek seviyededir. Kalça kırığı sonrası birinci basamak tedavi seçeneği olarak intravenöz zoledronat önerilebilir.

Eğer diyetle alınan kalsiyum yetersizse ve/veya D vitamini eksikliği riski varsa, anti-osteoporoz ilaç tedavisine ek olarak kalsiyum ve/veya D vitamini takviyesi önerilmelidir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan kişilerde, parenteral osteoporoz ilaç tedavisine başlamadan önce, oral osteoporoz ilaç tedavisiyle ise eş zamanlı olarak D vitamini eksikliğinin tedavi edilmesi gerekir.

Şu ana kadar yapılan çalışmaların hiçbiri, kombinasyon tedavisi ile monoterapi arasındaki kırık insidansı farklarını değerlendirebilecek güçte olmamıştır. Ancak, kemik mineral yoğunluğu, kemik histomorfometri ve kemik döngüsü belirteçleri kullanılarak son yıllarda elde edilen sonuçlar, tedavi pratiklerinde kombine veya ardışık tedavilerin nasıl kullanılabileceğinin daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur.

Kombinasyon tedavisi çok yüksek kırık riskine sahip olan veya bir ajan altındayken kırık geçiren hastalar için gündeme gelebilir. İki farklı antirezorptif tedavinin kombine edilmesi önerilmez. Burada söz konusu olan anabolik bir ajanla antirezorptif bir ajanın aynı anda veya ardışık olarak nasıl bir araya getirileceğidir.

KMY ve kırık sonuçları, osteoporoz tedavisinde kullanılan ajanların uygulanma sırasından önemli ölçüde etkilenmektedir. Anabolik ajanlar, antirezorptif tedaviden sonra uygulandığında KMY artışı sağlayıcı etkileri azalmaktadır. Bu nedenle, ardışık bir tedavi planlanacaksa önce anabolik tedaviye başlanması ve ardından antirezorptif ajan ile devam edilmesi tercih edilir. Örneğin, oral bisfosfonatlardan teriparatid veya romosozumab tedavisine geçiş yapan kadınlarda, tedaviye ilk defa anabolik ajanlarla başlayan bireylere kıyasla daha düşük vertebra ve kalça KMY artışı gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada daha önce bisfosfonat geçmişi olan hastalarda romosozumab kullanımının teriparatide göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğu artışına neden olduğu gösterilmiştir (vertebral %9.8 vs. %5.4, femur boynu: %3.2 vs. -%0.2).⁶⁸ Dolayısıyla antirezorptif sonrası görülen bu etki azalması, romosozumaba kıyasla teriparatide ve özellikle kalçada daha belirgin bir şekilde görülmektedir. Bu verilerin kırık riski üzerindeki olası etkileri ise henüz bilinmemektedir. Alendronattan teriparatide geçen kadınlar ile alendronat tedavisine teriparatid eklenen kadınların karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada, kalça KMY ve kalça gücü üzerindeki etkinin, kombinasyon tedavisi ile daha büyük olduğu bulunmuştur.⁶⁹ Anabolik bir ajan başlarken mevcut antirezorptif tedaviye devam edilmesi özellikle kalça açısından faydalı sonuçlara neden olmaktadır.

Denosumab almakta olan kişilerde teriparatide geçiş, vertebrada geçici, kalçada ise daha belirgin ve uzun süreli kemik kaybı ile ilişkilidir ve önerilmez. Teriparatid ve denosumab kombinasyonu, her iki ilacın tek başına kullanımına kıyasla kemik mineral yoğunluğu ve kemik gücünde daha büyük artışlar sağlamıştır.⁵¹ Denosumab tedavisini takiben romosozumab uygulanması ise net kemik kaybına neden olmamakla birlikte vertebrada ve kalçada beklenen KMY artışının azalmasına neden olur.⁷⁰

Anabolik ajanların ardışık kullanımıyla ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmalar, teriparatid tedavisini takiben uygulanan ardışık romosozumab tedavisinin lomber ve kalça bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) anlamlı artış sağladığını ancak, teriparatid geçmişi olan bireylerde romosozumab yanıtının, daha önce hiç tedavi almamış bireylere kıyasla bir miktar azaldığını göstermektedir. Kısıtlı sayıda hasta verisine dayanan çalışmalara göre, romosozumab ardışık tedavi olarak kullanıldığında en belirgin KMY artışı, daha önce hiç osteoporoz tedavisi almamış hastalarda gözlenmekte; bunu sırasıyla teriparatid, bisfosfonat ve en son olarak denosumab tedavisi almış hastalar izlemektedir.⁷¹ Romosozumabın denosumab

sonrasında kullanılması etkinliği belirgin ölçüde azaltsa da lomber omurgada anlamlı KMY artışı sağlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi Başarısı

Tedavi başarısızlığı, tedavi uyumu olan bir hastada, kemik mineral yoğunluğunun anlamlı ölçüde azalması veya tekrarlayan kırıkların meydana gelmesi şeklinde tanımlanabilir.

Osteoporoz tedavisi altındaki hastalarda omurga ve kalçada stabil kalan veya artan kemik mineral yoğunluğu değerleri tedaviye iyi yanıtı gösterir. Postmenopozal osteoporozda, antirezorptif tedavilerle sağlanan KMY artışı genellikle yıllık %2 civarında olup, bu tekrarlayan ölçümlerin hassasiyet hatasına (genellikle %1-2) oldukça yakın bir rakamdır. Bu nedenle, KMY'daki değişimin gerçek olup olmadığını belirleyebilmek için ölçümler arasındaki zaman aralığının yeterince uzun tutulması gerekmektedir.

İzlemde KMY ölçümü yapılmasındaki esas amaç, tedavi altında anlamlı derecede kemik kaybı yaşayan hastaları belirlemektir. Tedavi gören hastalarda KMY önemli ölçüde azalırsa, hasta tedavi uyumsuzluğu ve sekonder osteoporozu neden olan durumlar veya ilaçlar açısından gözden geçirilmelidir.

Tedaviye başlandıktan sonra, kemik yoğunluğu stabil hale gelene kadar 1-2 yılda bir DXA taraması yapılmalıdır. KMY'nun stabil kaldığı görüldüğünde testler arasındaki süre uzatılabilir. İdeal olarak, kemik mineral yoğunluğu takibi, aynı kurumda, aynı DXA cihazı kullanılarak ve mümkünse aynı teknisyen tarafından yapılmalıdır.

Gerekli durumlarda (sırt ağrısı, anlamlı boy kısalması...) torasik ve lomber omurganın lateral röntgenleri veya vertebral fraktür değerlendirmesi (VFA) kullanılarak, asemptomatik vertebral kırıkların gelişimi veya ilerlemesi tespit edilebilir.

Kemik döngü belirteçlerinin tedavi başlangıcında veya izlemde kullanılması rutin olarak önerilmez. Tedavi başladıktan 3-6 ay sonra bakılan kemik döngüsü belirteçlerinde antirezorptif tedavi ile azalma, anabolik tedaviler ile artış izlenmesi beklenir. Bu testlere ulaşım imkanı varsa hastanın tedaviye uyumunu veya tedavinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilirler.

Osteoporoz tedavisinin temel amacı kırıkların önlenmesidir. Dolayısıyla tedavi başarısının gerçek tanımı kırık gelişimi üzerinden tanımlanmalıdır. Ancak hiçbir tedavi kırık riskini tamamen ortadan kaldıramaz. Bu yüzden tedavi esnasında gelişen bir kırık, mutlaka tedavi başarısızlığı anlamına gelmez. Ancak tedavi uyumunun, gözden kaçırılmış sekonder osteoporoz nedenlerinin ve kırık risk faktörlerinin gözden geçirilmesini ve gerekirse tedavi stratejisinde değişiklik yapılmasını gerektirebilir.

Tekrar bir kırık yaşama riski, yakın zamanda meydana gelen bir kırık sonrası en yüksek seviyededir ve zamanla azalır. Vertebral kırıkların sayısı, şiddeti ve yakın zamanda oluşmuş olması da gelecekteki kırık riskini doğrudan artıran faktörlerdir.

Dolayısıyla yakın zamanda geçirilmiş kırık veya çoklu vertebral kırık varlığı, tedaviye kırık riskini azaltma konusunda daha kuvvetli ajanlarla başlanmasına veya tedavi altında olan hastalarda daha kuvvetli ajanlara geçilmesine yönlendirmelidir.

Osteoporoz Tedavisi - TEMD Önerileri

- Osteoporozun medikal tedavisine başlamadan önce bütün hastalar mutlaka risk faktörleri ve sekonder osteoporoz nedenlerinin gözden geçirildiği detaylı bir klinik değerlendirmeden geçmiş olmalıdır. Kırık ve düşme riskini arttıracak faktörlerin düzeltilmesine çalışılmalıdır.
- Fajilite 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 olması durumlarında farmakoterapi endikasyonu bulunmaktadır.
- İlaç tedavisi verilmesine karar verilmiş ise ilk tercih edilecek ilaçlar alendronat, risedronat, zoledronat ve denosumab olmalıdır.
- Denosumab başlanacak olan hastalarda ilacın nasıl kesileceği de dahil olmak üzere uzun dönem tedavi planı yapılmış olmalıdır. Uzun dönem denosumab kullanımı sonrası tek doz zoledronik asidin yeterli olamayabileceği akılda tutulmalıdır.
- Çok yüksek riskli hastalarda birinci basamak tedavi olarak anabolik ajanlar (Türkiye koşulları için teriparatid veya romososumab) kullanılabilir. Anabolik tedavilerin bitiminde sağlanan yararların korunabilmesi için antirezorptif ilaçlarla devam edilmelidir.
- Anabolik ajanlar birinci basamak ajanları tolere edemeyen veya bu ajanlar altında tedavi başarısızlığı geliştiği düşünülen hastalarda ikinci basamakta kullanılabilir. Bu ajanların hastanın kırık riskine göre bisfosfonatlar ile ardışık veya kombine kullanılması mümkündür fakat denosumab sonrası teriparatid ile kemik kaybı geliştiğinden teriparatide geçilmesi gereken hastada denosumabın devamı önerilmektedir.
- Birinci basamak antirezorptifleri veya anabolik ajanları kullanamayacak hastalarda ikinci ve üçüncü sıra ilacı olarak ibandronat ya da raloksifen kullanılabilir.
- Tedavi endikasyonu konularak ilaç başlanan bireylerde belirlenmiş olan tedavi sürelerine uyulmasına özen gösterilmeli (oral bisfosfonatlar için 5 yıl, IV zoledronik asid için 3 yıl, teriparatid için Türkiye koşullarında 76 hafta, romososumab için 12 ay), erken tedavi sonlandırmalarından kaçınılmalıdır.
- Tedavi başarısı tek başına kemik mineral yoğunluğu artışı olarak algılanmamalı, kemik mineral yoğunluğunun stabil kalması veya artması, tedavi altında kırık yaşanmaması iyi yanıt kriterleri olarak benimsenmelidir.
- Tedavi altında birden fazla kırık yaşayan veya anlamlı kemik mineral yoğunluğu kaybı olan hastalarda önce ilaç uyumu ve sekonder osteoporoz nedenleri gözden geçirilmeli, gereken hastalarda tedavi protokolü değiştirilmelidir.

TEMD 2025 POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ TEDAVİ ÖNERİLERİ

Frajlite 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**

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

Yüksek risk* / Fraktür öyküsü yok

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 yüksek risk durumu ortadan kalkana kadar / 10 yıl süre ile devam edilmeli

Hastada yüksek risk durumu ortadan kalktıysa 6 yıllık tedavi sonrasında 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: Frajlite 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. Camacho, P.M., et al., American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*, 2020. 26(Suppl 1): p. 1-46.
2. Eastell, R., et al., Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019. 104(5): p. 1595-1622.
3. Gregson, C.L., et al., UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*, 2022. 17(1): p. 58.
4. Kanis, J.A., et al., European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2019. 30(1): p. 3-44.
5. LeBoff, M.S., et al., The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2022. 33(10): p. 2049-2102.
6. Morin, S.N., et al., Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update. *CMAJ*, 2023. 195(39): p. E1333-E1348.
7. Shoback, D., et al., Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020. 105(3).
8. Black, D.M., et al., Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, 1996. 348(9041): p. 1535-41.
9. Cummings, S.R., 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(24): p. 2077-82.
10. Black, D.M., et al., Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 4118-24.
11. Pols, H.A., et al., 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. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int*, 1999. 9(5): p. 461-8.
12. Liberman, U.A., et al., Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med*, 1995. 333(22): p. 1437-43.
13. Bone, H.G., et al., Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004. 350(12): p. 1189-99.
14. Black, D.M., 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(24): p. 2927-38.
15. Harris, S.T., et al., Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*, 1999. 282(14): p. 1344-52.
16. Reginster, J., et al., Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*, 2000. 11(1): p. 83-91.
17. McClung, M.R., et al., Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*, 2001. 344(5): p. 333-40.
18. Sorensen, O.H., et al., Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*, 2003. 32(2): p. 120-6.
19. Mellstrom, D.D., et al., Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2004. 75(6): p. 462-8.
20. Black, D.M., et al., Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007. 356(18): p. 1809-22.
21. Lyles, K.W., et al., Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007. 357(18): p. 1799-809.
22. Chesnut, C.H., 3rd, et al., Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(8): p. 1241-9.
23. McClung, M.R., et al., Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(1): p. 11-8.

24. Jamal, S.A., 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(4): p. 503-8.
25. Miller, P.D., et al., 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(12): p. 2105-15.
26. Cardwell, C.R., et al., Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA*, 2010. 304(6): p. 657-63.
27. Green, J., et al., Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ*, 2010. 341: p. c4444.
28. Di Fede, O., et al., The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: p. 2684924.
29. Ruggiero, S.L., et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*, 2022. 80(5): p. 920-943.
30. Woo, S.B., J.W. Hellstein, and J.R. Kalmar, Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*, 2006. 144(10): p. 753-61.
31. Bilezikian, J.P., Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med*, 2006. 355(22): p. 2278-81.
32. Khosla, S., et al., 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(10): p. 1479-91.
33. Park-Wyllie, L.Y., et al., Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*, 2011. 305(8): p. 783-9.
34. Lenart, B.A., et al., Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int*, 2009. 20(8): p. 1353-62.
35. Shane, E., et al., Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2010. 25(11): p. 2267-94.
36. Adler, R.A., et al., Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2016. 31(1): p. 16-35.
37. Cummings, S.R., et al., Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009. 361(8): p. 756-65.
38. Bone, H.G., et al., 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. 5(7): p. 513-523.
39. Miller, P.D., et al., 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(2): p. 222-229.
40. Tsourdi, E., et al., Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*, 2017. 105: p. 11-17.
41. Neer, R.M., 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(19): p. 1434-41.
42. Watts, N.B., et al., Vertebral fracture risk is reduced in women who lose femoral neck BMD with teriparatide treatment. *J Bone Miner Res*, 2009. 24(6): p. 1125-31.
43. Diez-Perez, A., et al., Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*, 2019. 120: p. 1-8.
44. Vahle, J.L., et al., Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol*, 2004. 32(4): p. 426-38.
45. Vahle, J.L., 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(3): p. 312-21.
46. Label, FT.; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021318Orig1s054lbl.pdf.
47. Prince, R., et al., Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res*, 2005. 20(9): p. 1507-13.

48. Lindsay, R., et al., Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*, 2004. 164(18): p. 2024-30.
49. Muschitz, C., et al., Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density--the CONFORS Study. *J Bone Miner Res*, 2014. 29(8): p. 1777-85.
50. Cosman, F., et al., Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVExtend Trial. *Mayo Clin Proc*, 2017. 92(2): p. 200-210.
51. Leder, B.Z., et al., Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015. 386(9999): p. 1147-55.
52. Li, X., et al., Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res*, 2008. 23(6): p. 860-9.
53. Cosman, F., et al., Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 2016. 375(16): p. 1532-1543.
54. Saag, K.G., et al., Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*, 2017. 377(15): p. 1417-1427.
55. Label, F.R.; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s000lbl.pdf.
56. Ettinger, B., et al., Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 1999. 282(7): p. 637-45.
57. Delmas, P.D., et al., 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(8): p. 3609-17.
58. Siris, E.S., et al., Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*, 2005. 20(9): p. 1514-24.
59. Cauley, J.A., et al., Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 2003. 290(13): p. 1729-38.
60. Rossouw, J.E., et al., Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002. 288(3): p. 321-33.
61. Manson, J.E., et al., Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 2013. 310(13): p. 1353-68.
62. of a medicine. April 12, 2013., E.M.A.M.h.ft.P.R.A.C.P.-A.O.o.p.s.u.r.a.l.t.r.t.r.u.
63. desicion, E.P.E.c.; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/protelos>.
64. Chesnut, C.H., 3rd, et al., A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*, 2000. 109(4): p. 267-76.
65. Miller, P.D., et al., Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(8): p. 3163-70.
66. McClung, M.R., et al., Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res*, 2018. 33(8): p. 1397-1406.
67. Rittmaster, R.S., et al., Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(6): p. 2129-34.
68. Langdahl, B.L., et al., Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 390(10102): p. 1585-1594.
69. Cosman, F., et al., Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res*, 2013. 28(6): p. 1328-36.
70. Kendler, D.L., et al., Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos Int*, 2019. 30(12): p. 2437-2448.
71. Kobayakawa, T., Sequential and combination therapy with romosozumab. *J Bone Miner Metab*, 2025. 43(1): p. 10-17.

Frajilite Kırığı Olan Hastaya Yaklaşım

Tanım

Frajilite kırığı ayakta durma yüksekliğinden daha az yükseklikten düşme veya kemiğe uygulanan kuvvetin normal kemiği kırmaya yetmeyeceği kuvvet sebebiyle oluşan kırıklardır.¹ Kalça, vertebra, humerus ve distal ön kol kırıkları majör osteoporotik kırıklar olarak sınıflandırılırken, el, ayak ve kraniyofasiyal kemik kırıkları osteoporotik kırık olarak kabul edilmez.^{1,2}

Azalmış kemik yoğunluğu, frajilite kırığı için major risk faktörüdür.² Ayrıca daha önce frajilite fraktürü geçirmiş kişilerde başka bir frajilite fraktürü geçirme riski çok yüksektir. Bazı hastalıklar (örn. diyabet ve diğer endokrin bozuklukları, romatoid artrit, son evre böbrek hastalığı) veya ilaçlar (örn. kronik glukokortikoid kullanımı) kemik yoğunluğunu olumsuz etkiler sekonder osteoporoza neden olup frajilite kırığı riskini artırır.³

Diğer risk faktörleri; kadın cinsiyet, ileri yaş, post-menapoz, düşük vücut ağırlığı, sigara ve yoğun alkol kullanımıdır. 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 postür ve yürüyüş bozukluklarına ve gücün asimetrik dağılımına; omuz kırıkları ise kolun normal olarak günlük aktivitelerde kullanılamamasına neden olur. Vertebra kırıklarında, pubis-verteks mesafesindeki kısalma ile pelvis kaburgalara yaklaşıp, 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 olmadığından takipte kullanımı şu an için önerilmemektedir.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 etiyolojisi saptanır. Böylece, mümkünse etiyolojisine 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 ve rehabilitasyon bölümü) 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 etiyolojisi 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 yönlendirilmelidir.^{2,9} Daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda, kırıktan sonra farmakolojik tedavi düşünülmelidir. Çünkü bir kere frajilite kırığı yaşamış birinin tekrarlayan frajilite kırığı yaşama ihtimali çok yüksektir ve çalışmalar osteoporoz tedavisinin tekrarlayan frajilite kırığı riskini azalttığını göstermiştir.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 Uzun süreli bisfosfonat tedavisinin kemik turnoverını aşırı baskılayıp iskelet kırılabilirliğinin artmasına yol açarak atipik kırıklara (özellikle subtrokanterik veya diafiz kırıkları) neden olabileceği yönünde teorik bir endişe vardır. Ancak atipik kırıkların mutlak riski düşüktür. Bisfosfonat kullanan atipik femur kırıklı hastalarda, gecikmiş iyileşme bildirildiği için bisfosfonatların kesilmesi önerilmektedir.¹³

Genel Öneriler

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

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}

Fiziksel Rehabilitasyon Programı

Mümkün olan her hasta için, kırık sonrası süreçte eşzamanlı olarak FTR uzmanı tarafından rehabilitasyon programı planlanmalı ve yönetilmelidir.² Kemik 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}

12.6.1 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 vitamin düzeyi normal olanlarda günlük 600-800 IU tüketim önerilmektedir..¹⁷

12.6.2 **Zoledronik Asit, Alendronat, Risedronat, İbandronat, Raloksifen**

Bisfosfonatlar osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu engeller. Bisfosfonatların kırık iyileşmesini bozabileceğine dair teorik bir endişe vardır; çünkü kırık iyileşmesi kallus yeniden şekillenmesini ve osteoklastlar ile osteoblastların eş zamanlı aktivitesini gerektirir. Bu nedenle, bisfosfonatların kırık sonrası dönemde başlatılıp başlatılamayacağı ve tedavi sırasında kırık geçiren hastaların kırık iyileşmesini geciktirip geciktirmediği önemli soru işaretlerindendir. Bu konuda yapılan çalışmalar bisfosfonat başlanmasıyla yeni kırık oluşumunu ve mortaliteyi azalttığı, ancak kırık sonrası erken tedavinin, kırık iyileşmesinde plaseboya kıyasla bir fark yaratmadığını göstermiştir.^{13-16,18} Cerrahi onarım gerektiren yeni frajilite kırığı olan 2543 hastada yapılan 19 çalışmanın meta-analizinde, kırık iyileşme oranı, ameliyattan sonraki iki hafta içinde bisfosfonat tedavisinin başlatılmasıyla, ameliyattan sonraki dört ila altı hafta veya 10 ila 12 hafta içinde tedavi başlatılmasına kıyasla farklılık göstermemiştir; ancak mortalite ve tekrarlayan kırık riski azalmıştır.²⁵

12.6.3 **Denosumab**

Denosumab, bisfosfonatlara benzer şekilde, osteoklastları inhibe eder, sonuç olarak kemik rezorpsiyonunu azaltır. Denosumab da bisfosfonatlar gibi kırık kemiklerin iyileşmesini geciktirmez.²⁶ FREEDOM çalışmasına dahil edilen 7808 postmenopozal kadın arasında, 667 hastada çalışma süresince toplam 851 vertebra dışı kırık meydana gelmişti. Kırık oluşumundan önceki veya sonraki 6 hafta içinde denosumab alan hiç bir kadında ne kaynamama ne de gecikmiş iyileşme bildirilmiştir. Araştırmacılar, denosumab'ın kırık iyileşmesini engellemediği veya kırık sırasında uygulandığında bile başka komplikasyonlara neden olmadığı sonucuna varmışlardır.²⁷

12.6.4 **Teriparatid (PTH 1-34)**

Teriparatidin kırık iyileşmesine etkisini incelemek için tasarlanan hayvan çalışmaları mineralize kallus oluşumunu olumlu etkilediğini göstermiştir.¹⁴ Kırık oluşumundan sonraki 1 hafta içinde başlanan teriparatidin optimum kırık iyileşmesi sağladığı gösterilmiştir.^{15,16} Bu nedenle, teriparatid tedavisi erken başlatılmalıdır. Hayvan çalışmaları ile uyumlu olarak, insan çalışmalarında da genel olarak benzer sonuçlar bulunmuştur. Teriparatid tedavisinin distal radius kırığından sonra erken kallus oluşumunu iyileştirdiği gösterilmiş olsa da¹⁷ iyileşme üzerindeki etkisi henüz tam kanıtlanamamıştır.¹⁸ Çok merkezli randomize bir çalışma, cerrahi dışı

tedavi edilen distal radyal kırıkların kaynamasına kadar geçen medyan sürenin, teriparatid ile tedavi edilen kohortta kontrollere kıyasla yaklaşık 1-2 hafta daha kısa olduğunu göstermiştir. Ancak, ağrı ve işlevsel skorların iyileştirilmesi açısından aktif ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.¹⁹ Ayrıca, teriparatidin kalça kırıkları üzerindeki etkisi tartışmalı olmaya devam etmektedir. Femoral boyun kırıklarına teriparatidin etkisini inceleyen bir çalışmada, revizyon cerrahisi gerektiren veya kırıkları iyileşen hastaların oranı, teriparatid ile tedavi edilen hastalar ile plasebo ile tedavi edilen kontroller arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Proksimal femoral çivi fiksasyonu ile tedavi edilen intertrokanterik kırıklı hastalar üzerinde yürütülen başka bir çalışmada,²⁰ teriparatid ile tedavi edilen kohortta, işlemden 6 ay sonra, kırık birleşmesine kadar geçen sürenin, ağrı düzeyinin ve fonksiyonel skorların, kontrollerle karşılaştırıldığında daha üstün olduğu bulunmuştur.

Teriparatid ile ilgili çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde iyileşme süresini kısalttığı görülmüştür ancak bu konuda hala çalışmalara ihtiyaç vardır.

12.6.5 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.²¹

12.6.6 Romosozumab

Romosozumab kanonik Wnt (cWnt)- β -catenin yolunun aktivasyonu yoluyla etkisini gösterir ve bu da kemik oluşumunun artması ve kemik rezorpsiyonunun azalmasıyla sonuçlanır.²² Zengin osteogenik faydaları, kemik iyileşmesi üzerindeki etkileri konusunda merak uyandırmıştır ve bu konuda çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Romosozumab'ın tibial diafiz kırığı cerrahi fiksasyonunun hem klinik hem de radyografik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmada²³, romosozumab'ın tibial kırığın iyileşmesini hızlandırmadığı görülmüştür. Femoral boyun veya intertrokanterik kalça kırıklarının açık redüksiyonu ve iç fiksasyonunun klinik sonuçları üzerinde romosozumab'ın etkilerini değerlendirmek için yürütülen başka bir çift kör çalışmada,²⁴ romosozumabın kırık iyileşmesiyle ilişkili klinik ve radyografik sonuçları iyileştirmede olduğu görüldü. Tibial kırık hastalarında da romosozumabın kalça kırığı hastalarında bildirilen sonuçlar ile benzer şekilde tibia kırığını da iyileştirmede olduğu gösterilmiştir.²² İnsanlarda romosozumabın kemik iyileşmesini hızlandıramamasının nedenleri açık değildir ve daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Son zamanlarda tedaviye erken başlanması bu sonuca neden olmuş olabileceği düşünülmektedir ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

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 konsulte 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 planlanırken 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 alımının, 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 akla 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, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al;HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality a er hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357:1799–1809.
13. Einhorn T, Gerstenfeld L. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:45–54.
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. Schurch 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 di erent skletal sites: a population – based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013; 214 (5):1689–96.
18. Colon-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.
20. Kim SJ, Park HS, Lee DW, et al. Short-term daily teriparatide improve postoperative functional outcome and fracture healing in unstable intertrochanteric fractures. *Injury.* 2019;50:1364–70.
21. Shin YH, Gong HS. Recent update in the diagnosis and treatment of bone frailty in patients with a distal radius fracture. *J Hand Surg Asian Pac.* 2016;21:307–12.
22. Mihara A, Yukata K, Seki T, Iwanaga R, Nishida N, Fujii K, Nagao Y, Sakai T. Effects of sclerostin antibody on bone healing. *World J Orthop.* 2021;12(9):651–9. A review discusses why Scl-Ab appears to be effective in animal models of fracture healing and not in clinical cases.
23. Bhandari M, Schemitsch EH, Karachalios T, Sancheti P, Poolman RW, Caminis J, Daizadeh N, Dent-Acosta RE, Egbuna O, Chines A, Miclau T. Romosozumab in skeletally mature adults with a fresh unilateral tibial diaphyseal fracture: a randomized phase-2 study. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102:1416–26.
24. Schemitsch EH, Miclau T, Karachalios T, Nowak LL, Sancheti P, Poolman RW, Caminis J, Daizadeh N, Dent-Acosta RE, Egbuna O, Chines A, Maddox J, Grauer A, Bhandari M. A randomized, placebo-controlled study of romosozumab for the treatment of hip fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102:693–702.
25. Zeng Y, Yang Y, Wang J, Meng G. The Healing and therapeutic effects of perioperative bisphosphonate use in patients with fragility fractures: meta-analysis of 19 clinical trials. *Osteoporos Int* 2024; 35:1897.
26. Hegde V, Jo JE, Andreopoulou P, et al. Effect of osteoporosis medications on fracture healing. *Osteoporos Int.* 2016;27:861–71.
27. Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:2113–9.

Tanım

Vitamin D düzeyinin hedef organ fizyolojik etkilerini gerçekleştiremeyecek kadar düşük olmasıdır. Muskuloskeletal sistem üzerinde yapılan çalışmalar serum 25(OH) D düzeyinin <20 ng/mL olduğu durumun yetersiz olduğunu işaret etmektedir. ^{1,2}

13.1 Genel Bilgiler

Vitamin D sekosteroid yapıda bir steroid hormondur. İnsan vücudunda bulunan vitamin D₃'ün büyük bölümü ciltte sentezlenir. Vitamin D₃ (kolekalsiferol) ve vitamin D₂ (ergokalsiferol) besinler ile alınabilir. Vitamin D içeren besin sayısının az olması nedeniyle, az bir kısmı (%10-20) gıdalar ile alınabilirken, önemli bir kısmı (%80-90) ultraviyole B (UVB) ışınları etkisiyle ciltte sentezlenir. ³

Vitamin D₃ sentezi, epidermiste UVB radyasyon (290-315 nm) stimülasyonu ile 7-dehidrokolesterolden previtamin D₃ sentezi ile başlar. Previtamin D₃ hızla kolekalsiferole dönüşür. ³ Nonenzimatik termal izomerizasyon ile oluşan kolekalsiferol vitamin D bağlayıcı protein (DBP)'e bağlanarak dolaşımda taşınır. Kolekalsiferol ve besinler ile alınan ergokalsiferol karaciğerde 25-hidroksi vitamin D [25(OH)D] (kalsifediol) molekülüne CYP2R1 enzimi ile hidroksile olur. 25 hidroksilasyon işleminin ana kaynağı karaciğer olmakla birlikte diğer dokularda da CYP2R1 enzimi saptanmıştır. ⁴ 25(OH) D böbrekte ikinci kez hidroksile olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25(OH)₂D] (kalsitriol) molekülüne dönüşür. 25(OH)D-1α-hidroksilaz (CYP27B1) böbrek dokusunun yanı sıra diğer epitelyal dokularda da (epidermis, kemik, plasenta, immün sistem hücreleri) eksprese olduğu gösterilmiştir. ⁵ 1,25(OH)₂D etkisini tüm dokularda bulunan vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak gösterir. VDR tüm hücrelerde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. ⁶

Vitamin D diğer steroid hormonlar gibi lipofilik olup, taşıyıcı proteinlere bağlanarak dolaşımda taşınır. 25(OH)D ve metabolitlerinin büyük kısmı güçlü olarak vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ve daha az ve zayıf oranda albümine bağlanarak taşınır. Dolaşımdaki 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta daha suda çözünen bir molekül olan 1,25(OH)₂D molekülünün yarı ömrü 5-8 saattir. ^{2,6}

Vitamin D sentezi için cilde doğrudan güneş ışını teması gereklidir. Güneş ışığının dalga boyu ve açısı ve cilde temas süresi sentez için kritik parametrelerdir.

7-Dehidrokolesterol termal fotoizomeriasyonu $\geq 25^\circ\text{C}$ ısı düzeyinde 290-315 nm UVB radyasyon altında ($18\text{ mJ}/\text{cm}^2$) gerçekleşir.^{2,3}

Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı Solar zenith angle (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Solar zenith açısı enlem ile ilişkilidir. Maksimum zenith açısına güneş en tepede iken ulaşılır. Horizontal düzlemde gölgenin boyunun uzun olduğu durumda (kış ayları, sabah ve akşam zamanları) vitamin sentezi gerçekleşmez.

Türkiye'nin bulunduğu coğrafi konumda (36° - 42° kuzey enlemi) vitamin D sentezi yıl içinde mart ortasından ekim ortasına kadar gerçekleşir. Bu yıl aralığında uygun ışın açısına saat 10.00-16.00 arasında erişildiğinden, D vitamini sentezi için mart-ekim aylarında bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir.⁷

Vücut yüzeyinin %25' inin güneş ile $\frac{1}{4}$ minimum eritem dozu (MED) ile temas etmesi oral 1000 ünite D vitamini eşdeğer vitamin D sentezine yol açar.⁸

En son çalışmalarda yaz aylarında minimal eritem dozuna erişebilmek 1000 ünite D vitamini üretimi için güneşte kalınması gerekli süre en açık cilt rengi için 5 dk, en koyu cilt rengi için 25 dk olarak saptanmıştır. Ülkemizin bulunduğu enlemde yaz, bahar ve sonbahar aylarında aktif UVB zaman dilimlerinde koruyucu krem kullanmadan haftada 3-4 kez, minimum 12 ve maksimum 34 dakika (cilt tipine bağlı olarak) güneşlenmek, D vitamini ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli olabilir. 15 dk'dan uzun sürelerde koruyucu krem sürülmeden güneşlenme, cilt malignite riskini arttırmaktadır.^{7,8}

Güneş koruma faktörü (SPF) 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engeller.^{7,8}

13.1.1 Vitamin D durumu

Vitamin D durumunu gösteren en uygun biyobelirteç serum 25(OH) D düzeyidir.² 25(OH)D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği bulunmamaktadır. Belirsizlik ölçüm yöntemlerinin standardize olmamasından ve optimal 25(OH)D tanımının kişi ve hastalık açısından farklılık gösteriyor olmasından kaynaklanmaktadır. D vitamini eksikliğini değerlendiren çalışmaların çoğu osteoporoz ve kemik metabolizması odaklıdır.

Serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünde veriler güçlüdür.¹ Serum 25(OH)D düzeyinin 12 ng/mL'nin altında olması artmış rikets/osteomalazi riski ile ilişkilidir.⁹

25(OH)D düzeylerinin 20-50 ng/mL arasında olması sağlıklı genel popülasyonda iskelet sağlığı için yeterli ve güvenli bulunmuştur.¹⁰ Kemik sağlığı için optimal, en uygun 25(OH) vitamin D düzeyi konusunda görüş birliği yoktur. Uzlaşı raporlarının çoğu optimal 25(OH)D düzeyini 20-30 ng/mL olarak önermektedir.¹¹ Ulusal Osteoporoz Vakfı (National Osteoporosis Foundation-NOF), Uluslararası Osteoporoz

Vakfı (International Osteoporosis Foundation-IOF) ve Amerika Geriatri Derneği (American Geriatric Society-AGC) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25(OH) vitamin D düzeyinin 30 ng/mL'nin üzerinde olmasını savunur. Düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25(OH)D düzeyinin 30ng/mL üzerinde olması önerilmektedir.^{12, 13, 14}

25(OH)D düzeyi 20 ng/mL altında olanlarda tip 2 diyabet gelişim riski artmıştır.¹⁴ 50 yaş üzerinde 25(OH)D düzeyi 16 ng/mL altında olan kişilerde diğer nedenlerden bağımsız olarak mortalite artışı rapor edilmiştir.^{15,16} Serum 25(OH)D seviyeleri 10 ng/mL'den düşük olanlar, bakteriyel pnömoni riskinin artmasıyla (gözlemsel ve genetik olarak) ilişkilidir. On altı meta-analizin verisinde vitamin D <10 ng/mL olan kişilerde kontrol grubuna kıyasla akut solunum yolu enfeksiyonlarının insidansında küçük ama anlamlı bir azalma gösterilmiştir.¹⁷

Vitamin D toksisite riski 25(OH)D düzeyleri 100 ng/mL üzerinde artar, 150 ng/mL üzerinde hiperkalsemi semptomları görülür.¹⁸

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)

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

25(OH)D düzeyleri:

- ≤ 20 ng/mL artmış kemik ve kemik dışı olumsuz sonuçlanımlar için eşik değerdir.
- ≤ 12 ng/mL düzey artmış osteomalazi/riski ile ilişkilidir
- 20 ng/mL'nin üzerindeki düzey kemik ve kemik dışı etkiler için minimum gerekli düzeydir.
- 20-50 ng/mL arasında düzey yeterli ve güvenli aralıktır

13.2 Vitamin D Eksikliği Nedenleri

Vitamin D eksikliği nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Fizyolojik olarak yaşlılarda ve kuzey enlemlerinde deriden D vitamini sentezi azalmaktadır.²

13.2.1 Dünyada ve Türkiye'de Vitamin D Eksikliğinin Durumu

D vitamini eksikliği tüm toplumlarda sık olarak izlenmektedir. Ülkeler, ırklar, cinsiyet ve yaşlar arasında D vitamini eksikliği sıklığı arasında farklar izlenmektedir. 25(OH)D eşik düzeyi < 20 ng/mL vitamin D eksikliği kabul edildiğinde Kuzey Avrupa'da popülasyonun %20'sinden azında, Batı, Güney ve Doğu Avrupa'da %30-60'ında, Orta Doğu ülkelerinde popülasyonun %80'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır.² Avrupa'yı temsil eden popülasyon örnekleri analiz edildiğinde bireylerin %40.4'ünde serum 25(OH) vitamin D düzeyi < 20 ng/mL ölçülmüştür.¹ Avrupalıların %10'undan fazlasında ciddi D vitamini eksikliği (serum 25(OH)D düzeyi < 12 ng/mL) saptanmıştır.¹⁹

D vitamini eksikliği Asya popülasyonlarında Avrupa ve Amerika popülasyonlarından daha yüksek rapor edilmiştir. Afganistan'da %95.5, Pakistan'da %80, İran'da erişkinlerde %59.1, Irak'ta %97.6, Suudi Arabistan'da ise erkeklerde %40.6 kadınlarda %62.65 tespit edilmiştir.²⁰

Kazakistan'da serum 25(OH) vitamin D düzeyi < 10 ng/mL olan erişkin oranı %27.5, 10-20 ng/mL olan erişkin oranı %42.4 bulunmuştur. Çin'de ulusal beslenme ve sağlık taramasında erişkin erkeklerin ve kadınların %7.8'inde ve %12'sinde serum 25(OH) vitamin D düzeyi < 12 ng/mL ve %26.3'ünde ve %32'sinde 12-20 ng/mL arasındadır.²⁰

Türkiye'de 3. Basamak hastanelerine başvuranlarda %57.8'inde D vitamini eksikliği, %25'inde ciddi D vitamini eksikliği (< 10 ng/mL) tespit edilmiştir.²¹ Türkiye'de yapılan 40 çalışmadan yüzbin üzeri örneğin dahil edildiği bir metaanalizde, D vitamini eksikliği prevalansı genel popülasyonda %63 bulunmuştur.²²

Ege Bölgesi'nde kesitsel bir çalışmada katılımcıların %74.9'unda D vitamini eksikliği tespit edilmiştir.²³ Bursa'da D vitamini eksikliği Mart-Mayıs döneminde kadınlarda

%80.7 erkeklerde %77.5, Eylül-Kasım döneminde kadınlarda %69.9 erkeklerde %32.9 olarak saptanmıştır.²⁴

Avrupa'daki göçmenlerin analiz edildiği bir raporda, Avrupa ülkelerinde yaşayan Türkler'de Avrupalı yerlilere göre D vitamini eksikliğinin daha yüksek olduğu ortaya koyulmuştur.²⁵

Türkiyede erişkin popülasyonda D vitamini eksik sıklığı % 60 civarında olduğu izlenmektedir. Bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarından daha yüksektir.

13.3 Klinik Bulgular

Vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyi bu hastalar da 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.²⁶ Bu hastalarda sekonder hiperparatiroidiye bağlı kemik kaybı hızlanmış olup, osteoporoz gelişimi izlenir.^{27,28} 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 durumunu gösteren en uygun biyobelirteç yarı ömrü 2-3 hafta olması nedeni ile serum 25(OH) vitamin D düzeyidir. 1,25-dihidroksi vitamin D'nin yarı ömrü 4 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeniyle, tanıda kullanılması önerilmez.

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.^{29,30}

Serum 1,25-dihidroksi vitamin D ölçümünün, kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar, onkogenik osteomalazi, vitamin D dirençli raşitizm gibi durumlarda, vitamin D eksikliğinin etyolojik tanısı yönünden ve granümatöz hastalıklarda hiperkalsemi değerlendirmesinde yapılması önerilir.

25-hidroksi vitamin D düzeyleri kimlerde ölçülmelidir?

Neden sonuç ilişkisi ile ilgili güçlü veri bulunmaması nedeni ile genel sağlıklı yetişkin popülasyonda D vitamini taraması önerilmemektedir. 25-hidroksi vitamin D ölçümünün sadece vitamin D eksikliği yönünden riskli gruplarda yapılması önerilir.^{1,2} Gebelerde de rutin ölçülmesi önerilmemektedir. Vitamin D eksikliği riski yüksek olan durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

TEMED 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.

Tablo 2. Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar:³¹⁻³⁴

- Yaşlılar
- Evden çıkmayan kişiler
- Güneş maruziteyi az olanlar
- Uzun süre kapalı alanda çalışanlar (Ofis, fabrika çalışanları, gece çalışanlar gibi)
- Kronik hastalıklar: Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, gastrointestinal malabsorptive sendromlar, paratiroid hastalıkları, karaciğer hastalıkları
- Obezite özellikle bel çevresi geniş olanlar
- Bariyatrik cerrahi sonrası
- Vitamin D katabolizmasını arttıran ilaç kullanımı: fenobarbiton, karbamezapin, deksametazon, rifampin, nifedipine, spironalaktan, ritonavir, siproteron asetat
- Osteoporozu olanlar
- Fajilite kırık öyküsü olanlar
- Osteomalazi şüphesi olanlar

13.5 Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları Tablo 3'te gösterilmiştir. 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.³⁵

Tablo 3. 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 almıyorsa ise)

Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği yönünden diğer riskli kişilerde daha yüksek günlük D vitamini dozu gerekebilir. Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde kırık riskini azaltmak için daha yüksek vitamin D dozları (800-1000 IU/gün) önerilir.³⁵

TEMED 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. Söz konusu D vitamini alımının günlük beslenme ile alınması önerilmektedir. Ancak ülkemizde D vitamini ile güçlendirilmiş besinler kısıtlı olduğundan besinlerle alınamayacağı açıktır. Ülkemizde günlük ihtiyacın karşılanması gıda ve güneşe maruz kalmanın yanında D vitamin takviyesi gerektirmektedir. D vitamin eksikliği yönünden riskli kişilerde önerilen dozlarda takviye yapılmalıdır.

13.5.1 Ampirik D Vitamini Replasmanı: Klinik Yaklaşım (Türkiye İçin Öneriler)

Ampirik D vitamini replasmanı, D vitamini düzeyine bakılmaksızın, günlük olarak zenginleştirilmiş gıdaların tüketilmesinin yanı sıra günlük olarak D vitamini takviyesinin (hap veya damla) alınmasını ifade eder. Ampirik vitamin D dozları klinik çalışmalarda kullanılan ortalama dozlar göz önüne alınarak önerilmektedir.

Türkiye'de yaygın D vitamini eksikliği nedeniyle, D vitamini eksiklik riski taşıyan bireyler için (bakınız Tablo 2), serum 25(OH)D düzeyi ölçümü imkanı yok ise ampirik D vitamini replasmanı 800-2000 IU dozlarında başlanabilir. D vitamini replasmanı için güvenli günlük üst sınır 4000 IU/gündür.

Mortalite riskini azaltmasından dolayı 75 yaş üzerindeki kişilere D vitamini düzeylerine bakılmaksızın besinlerde alımı önerilen miktarlara ek olarak ampirik D vitamini replasmanı 800-2000IU/gün yapılabilir.³⁶

Gebelerde D vitamini taraması önerilmemekle birlikte ampirik vitamin D takviyesi önerilmektedir. Hamilelik sırasında preeklampsi, intrauterin mortalite, erken doğum, SGA doğumu ve neonatal mortalite riskini azaltma potansiyeli göz önüne alındığında, ampirik vitamin D takviyesi önerilmektedir. Gebelerde yapılan çalışmalar ampirik doz ortalamasını 2500 IU/gün olarak rapor etmektedir.³⁶

Prediabetes açısından yüksek risk taşıyan veya prediabetes tanısı almış yetişkinler için, yaşam tarzı değişikliğine ek olarak, diyabet gelişme riskini azaltmak amacıyla ampirik D vitamini takviyesi önerilmektedir. Metanalizlere dahil edilen klinik çalışmalarda, D vitamini dozları günlük 842 - 7543 IU'ya kadar değişiklik göstermiştir. Tahmini ağırlıklı ortalama günde yaklaşık 3500 IU'dur.³⁶

Tedavide hedef, serum 25(OH) vitamin D düzeyini yeterli ve güvenli kabul edilen 20-50 ng/mL seviyesinde tutmaktır.

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

D vitamini uygulama yöntemleri

Tedavide daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D vitamini replasmanı için kolekalsiferol tedavisi öneriyoruz. Kolekalsiferolün gastrointestinal emilimi besinlerden etkilenmemektedir.

Kalsidiol ve kalsitriol standart D vitamini replasmanı için önerilmez. Spesifik durumlarda kullanımı endikedir. Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen kalsidiol kullanılabilir. Hipoparatiroidi tedavisinde ve kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol söz konusu hastalıklar için önerilen dozlarında kullanılmalıdır.

D vitamini dozları mcg veya IU olarak ifade edilebilir. TEMD standardizasyon açısından IU olarak ifade edilmesini önermektedir (10 µg = 400 IU).

Eşdeğer dozlar ve büyük formülasyonlarla, günlük, haftalık ve aylık takviyeler, orta yaşlı, obez bireylerde, kalça kırığı olan yaşlı bireylerde yapılan çalışmalarda 25(OH) D düzeylerinde benzer artışlara ve seviyelerine ulaştığı gösterilmiştir.²

Verilen bir dozun kan 25(OH)D seviyesini değiştirme etkisi, yaş, vücut ağırlığı, emilim, beslenme, vücut yağ oranı, CYP2R1 aktivitesi gibi birçok faktörden dolayı kişiden kişiye önemli ölçüde değişir.^{2,38}

Normal kilolu ve sağlıklı bir bireyde verilen her 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 0.7-1 ng/mL artırır.³⁹

Günümüz klinik uygulamalarında D vitamini suplementasyon uygulamalarında dozları "yükleme" ve "idame" olarak verilmektedir. Yüklem dozunun en yaygın kullanımı, çok düşük 25(OH)D seviyesini hızlı bir şekilde düzeltmektir. Ancak, yüklem dozları yüksek olduğu takdirde olumsuz etkiler oluşturduğu gözlenmiştir. TEMD haftalık D vitamini yüklem dozunu, vücut kitle indeksi (VKİ) normal bireylerde maksimum 50000IU olarak önermektedir.

D vitaminin oral uygulama yolu güvenli, etkili ve güçlü klinik veriye sahip olduğunda replasman tedavisi olarak oral D vitamini önermekteyiz. Parenteral aralıklı veya tek sefer yüksek doz uygulamalar düşme ve kırık riskini arttırdığı için önerilmez.⁴⁰

Parenteral yüksek doz formülasyonlar spesifik durumlarda kullanılabilir. Parenteral olarak aralıklı vitamin D boluslarının uygulanması, oral alıma uygun olmayan, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, pankreas yetmezliği, kısa bağırsak

sendromu ve bariatrik cerrahi sonrası gibi malabsorpsiyon hastalıkları olan hipovitaminoz D'li hastalarda önerilebilir.^{2,41}

Bu ilaçlar günlük veya haftalık, aylık periyodlarla kullanılabilir. Günlük uygulama 25(OH)D maruziyeti ve iskelet dışı faydalar açısından daha yüksek etkinlik sağlayabilir.²

Oral D vitamini preparatları kapsül, damla, tablet olarak piyasada bulunmaktadır. Benzer dozlarda etkinlikleri benzerdir. Kapsül formları 1000IU, 2000IU, 5000IU, 10000IU, 20000IU 50000IU; damla formları 50000 IU/15cc, 50000 IU/10cc, 150000IU/10 cc; ve tablet formu 2000IU ve 20000IU şeklinde bulunmaktadır.

25(OH) vitamin D düzeyi 12 ng/mL altında olan yetişkinlere, osteomalazi vakalarında yükleme ile tedaviye başlanması önerilir. D vitamini düzeyi <20 ng/mL olan vakalarda D vitamini düzeyinin hızlı yükselmesi isteniyorsa (cerrahi, enfeksiyon, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak gibi) yükleme yapılabilir. Yükleme dozu olarak kolekalsiferol 50000IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilip idame dozu ile devam edilir. 50.000 IU/hafta dozundan daha yüksek doz verilmemelidir.

Tedavi hedefi olarak serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 20-50 ng/mL düzeyine erişilmesi hedeflenmelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir.⁴² Hedeflenen serum düzeyine ulaşamadığı durumlarda yükleme dozu tekrarlanabilir.

Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obez hastalarda malabsorpsiyon sendromlarında yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yükleme dozu: 6-8 hafta 100.000 IU/hafta, idame dozu: 3000-6000 IU/gün).⁴³

13.5.2 Vitamin D Eksikliği Nedeniyle Tedavi Alan Hastaların Takibi

25(OH)D seviyelerinin rutin takibi, genellikle uzun süreli günlük 2000 IU'ya kadar takviye alan kişiler için önerilmez.

Vitamin D eksikliği nedeniyle yükleme tedavisi başlanan hastalarda tedavinin başlangıcından 8-12 hafta sonra serum 25(OH) D düzeyi ölçülmelidir. Sonucuna göre yükleme tedavisinin yeterliliği veya idame dozuna geçilmesi yönünden karar verilebilir.

D vitamini düzey ölçümü, kötü uyum şüphesi varsa, D vitamini eksikliği belirtileri varsa ve 25(OH)D seviyesinin 20 ng/mL altında kalma riski olan hastalar için uygun olabilir.^{43,44}

Yatağa bağımlı olarak tedavi edilenler, vitamin D tedavisinin subklinik primer hiperparatiroidizmi ortaya çıkardığı kişiler, obez bireyler, bariatrik cerrahi geçiren bireyler, D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlar (örneğin, antikonvülsan

ilaçlar, glukokortikoidler), inflamatuvar bağırsak hastalığı ve çölyak hastalığı dahil olmak üzere malabsorpsiyonu olan hastalarda yıllık D vitamin düzey ölçümü yapılabilir. Güçlü antirezortif ajanlar (örneğin, denosumab veya zoledronik asit) kullanan hastalar için, vitamin D seviyeleri protokole göre yıllık olarak kontrol edilmelidir.⁴³

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).
- Serum 25(OH)D düzeyinin <20 ng/mL olduğu durum yetmezlik kabul edilir (Sınıf A).
- Serum 25(OH)D ≤12 ng/mL düzey artmış osteomalazi riski ile ilişkilidir (Sınıf A).
- Serum 25(OH)D 20-50 ng/mL arasında düzey yeterli ve güvenli aralıktır (Sınıf A).
- D vitamini düzeyinin <20 ng/mL olması tedavi gerektirir (Sınıf B).
- Tedavide hedef, serum 25(OH)D düzeyini yeterli ve güvenli kabul edilen 20-50 ng/mL seviyesinde tutmaktır (Sınıf A).
- Replasman tedavisi için kolekalsiferol (D3) kullanımı ve oral preparatlar tercih edilmelidir (Sınıf A).
- Vitamin D eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük vitamin D alımı yetişkinlerde 600-800 IU/gün olmalıdır (Sınıf B).
- D vitamini eksiklik riski taşıyan bireyler için serum 25(OH)D düzeyi ölçümü imkanı yok ise ampirik D vitamini replasmanı (800-2000 IU/gün) önerilir (Sınıf A).
- Mortalite riskini azaltmasından dolayı 75 yaş üzerindeki kişilere D vitamini düzeylerine bakılmaksızın besinlerde alımı önerilen miktarlara ek olarak ampirik D vitamini replasmanı (800-2000IU/gün) önerilir (Sınıf A).
- Gebelerde D vitamini taraması önerilmemekle birlikte ampirik vitamin D takviyesi önerilir (2500-4000 IU/gün) (Sınıf A).
- Prediyabet açısından yüksek risk taşıyan veya prediyabet tanısı almış yetişkinler için, yaşam tarzı değişikliğine ek olarak, diyabet gelişme riskini azaltmak amacıyla ampirik D vitamini takviyesi önerilir (2000-4000 IU/gün) (Sınıf A).
- D vitamini replasmanı için güvenli günlük üst sınır 4000 IU/gün'dür (Sınıf A).
- 25(OH) vitamin D düzeyi 12 ng/mL altında olan yetişkinlerde, osteomalazi vakalarında yükleme dozları ile tedaviye başlanması önerilir. D vitamini düzeyi <20 ng/mL olan vakalarda D vitamini düzeyinin hızlı yükselmesi isteniyorsa (cerrahi, enfeksiyon, yoğun bakım ünitesinde yatıyor olmak gibi) yükleme yapılabilir (Sınıf A).
- Obezitesi olan bireylerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikoid, antiepileptik ilaçlar gibi) kullananlarda, malabsorpsiyon sendromlarında vitamin D replasman dozu 2-3 kat fazla olmalıdır (Sınıf A).

Kaynaklar

1. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, Firwana M, Seisa M, Wang Z, Scragg R, Kiely ME, Lips P, Mitchell DM, Demay MB, Pittas AG, Murad MH. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jul 12;109(8):1961-1974. doi: 10.1210/clinem/dgae312. PMID: 38828942.
2. Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, Banfi G, Bikle DD, Binkley NC, Bollerslev J, Bouillon R, Brandi ML, Casanueva FF, di Filippo L, Donini LM, Ebeling PR, Fuleihan GE, Fassio A, Frara S, Jones G, Marcocci C, Martineau AR, Minisola S, Napoli N, Procopio M, Rizzoli R, Schafer AL, Sempos CT, Ulivieri FM, Virtanen JK. Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocr Rev.* 2024 Sep 12;45(5):625-654. doi: 10.1210/edrv/bnae009.
3. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc.* 1987 Apr;46(5):1876-82.
4. Bikle DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J Endocr Soc.* 2020 Feb 8;4(2):bvz038. doi: 10.1210/jendo/bvz038.
5. Bikle DD, Patzek S, Wang Y. Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: case report and review. *Bone Rep.* 2018;8:255-267.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151
7. Kallioğlu MA, Sharma A, Kallioğlu A, Kumar S, Khargotra R, Singh T. UV index-based model for predicting synthesis of (pre-)vitamin D3 in the mediterranean basin. *Sci Rep.* 2024 Feb 12;14(1):3541. doi: 10.1038/s41598-024-54188-5. PMID: 38347060; PMCID: PMC10861575.
8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
9. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466-479.
10. MunnsCF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, M'akitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, S'avendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högler W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2):394-415.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930
12. 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.
13. American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152. 22.
14. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povozroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Łukaszewicz 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.
15. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes : a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355-363.
16. Gaksch M, Jorde R, Grimnes G, Joakimsen R, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Njølstad I, Løchen ML, März W, Kleber ME, Tomaschitz A, Grubler M, Eiriksdottir G, Gudmundsson EF, Harris TB, Cotch MF, Aspelund T, Gudnason V, Rutters F, Beulens JW, van 't Riet E, Nijpels G, Dekker JM, Grove-Laugesen D, Rejnmark L, Busch MA, Mensink GB, Scheidt-Nave C, Thamm M, Swart KM, Brouwer

- IA, Lips P, van Schoor NM, Semplos CT, Durazo-Arvizu RA, Škrabáková Z, Dowling KG, Cashman KD, Kiely M, Pilz S. Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*. 2017 Feb 16;12(2):e0170791. doi: 10.1371/journal.pone.0170791. PMID: 28207791; PMCID: PMC5312926.
17. Çolak Y, Nordestgaard BG, Afzal S. Low vitamin D and risk of bacterial pneumonias: Mendelian randomisation studies in two population-based cohorts. *Thorax*. 2021;76(5):468-478.
18. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
19. Marciniowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Łukaszkie wicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity-a clinical perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550.
20. Cashman KD. Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data. *Endocr Connect*. 2022 Jan 11;11(1):e210282. doi: 10.1530/EC-21-0282
21. Elrayah EE, Rogers L, Doggui R, Al-Jawaldeh A. Vitamin D Insufficiency and Deficiency in the Eastern Mediterranean Region (EMR)-Misconceptions in Public Health Practice: A Scoping Review 2019-2020. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2020;66(5):389-395. doi: 10.3177/jnsv.66.389.
22. Gogas Yavuz D, Ersoy R, Altuntaş Y, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and hypervitaminosis D among adult patients admitted to the tertiary care hospitals in Turkey. *Turk J Endocrinol Metab* 2022;26(2):79-84. DOI: 10.5152/tjem.2022.22031.
23. Alpdemir M, Alpdemir MF. Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Biochem* . 2019; 2(3): 118-131 | DOI: 10.14744/ijmb.2019.04127.
24. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, Güllü F, Özmen B. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health*. 2010 Dec 23;10:782. doi: 10.1186/1471-2458-10-782.
25. Göktaş O, Ersoy C, Ercan I, Can FE. Vitamin D status in the adult population of Bursa-Turkey. *Eur J Gen Pract*. 2020 Dec;26(1):156-162. doi: 10.1080/13814788.2020.1846712
26. van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Saharan African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int*. 2011 Apr;22(4):1009-21. doi: 10.1007/s00198-010-1279-1.
27. 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
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):e3686.
32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.
33. Rafiq S, Jeppesen PB. Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018;10(9):1182.
34. Kalani A, Bami H, Tiboni M, Jaeschke R, Adachi JD, Lau AN. The effect of bariatric surgery on serum 25-OH vitamin D levels: a systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract*. 2017;3(3): 319-332.
35. 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)

36. 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).
37. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P, Mitchell DM, Murad MH, Powers S, Rao SD, Scragg R, Tayek JA, Valent AM, Walsh JME, McCartney CR. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jul 12;109(8):1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Feb 18;110(3):e916. doi: 10.1210/clinem/dgae854. PMID: 38828931.
38. 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).
39. Fassio A, Adami G, Rossini M, et al. Pharmacokinetics of oral cholecalciferol in healthy subjects with vitamin D deficiency: a randomized open-label study. *Nutrients.* 2020;12(6):1553.
40. Lips P, Bilezikian JP, Bouillon R. Vitamin D: giveth to those who needeth. *JBMR Plus.* 2019;4(1):e10232.
41. Sanders KM, Seibel MJ. Therapy: new findings on vitamin D3 supplementation and falls—when more is perhaps not better. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):190-191.
42. Giustina A, di Filippo L, Allora A, et al. Vitamin D and malabsorptive gastrointestinal conditions: a bidirectional relationship? *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(2):121-138.
43. 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.
44. Bleizgys A. Vitamin D dosing: basic principles and a brief algorithm (2021 update). *Nutrients.* 2021;13(12):4415.

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.¹⁻⁷

14.1 Etiyoloji

Osteomalazi nedenleri vitamin D metabolizmasının bozuklukları, fosfat eksikliği (hipofosfatemi) ve mineralizasyon bozuklukları olarak 3 başlık altında toplanabilir (Tablo 1).³

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, erken evrelerde 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)
- gözlendiği bildirilmiştir.⁸

Tablo 1. Osteomalazi nedenleri

Vitamin D metabolizması bozuklukları (sekonder hiperparatiroidi ve hipofosfatemiyeye neden olan)	Mineralizasyon bozuklukları
1. Yetersiz alım ve emilim - Beslenmeyle ilgili - Güneş ışığına yetersiz maruziyet - Malabsorbsiyon - Gastrektomi veya gastrointestinal bypass - İnce barsak hastalığı - Pankreas yetmezliği	1. Anormal matriks - Kronik böbrek yetmezliği - Osteogenezis imperfekta - Fibrogenezis imperfekta - Aksiyel osteomalazi
2. Defektli 25-hidroksilasyon - Biliyer siroz - Alkolik siroz - Bazı antikonvülzanlar	2. Enzim eksikliği Hipofosfatazya
3. Vitamin D bağlayıcı protein kaybı Nefrotik sendrom	3. Mineralizasyon inhibitörleri - Fluorid - Aluminyum - Bisfosfonatlar
4. Defektli 1 alfa hidroksilasyon - Hipoparatiroidi - Böbrek yetmezliği - Vitamin D bağımlı rikets tip I	Fosfat eksikliği
5. Kalsitriol'e bozuk hedef organ cevabı Vitamin D bağımlı rikets tip II (herediter vitamin D dirençli rikets, HVDRR)	1. Azalmış alım Antiasitler
	2. Bozulmuş renal geri emilim
	Primer defektler - X-bağılı hipofosfatemik rikets (vitamin D dirençli rikets, VDRR) - Hiperkalsiürlü herediter hipofosfatemik rikets - Sporadik edinilmiş hipofosfatemik rikets - Fankoni sendromu-Wilson hastalığı, sistinozis, multipl miyelom
	Sekonder defektler - Sekonder hiperparatiroidi (renal tubuler asidoz tip 1 ve vitamin D metabolizması bozuklukları) - Onkojenik osteomalazi

Kemik ağrısı sıklıkla bel, pelvis, alt ekstremitelerde ve kırık alanlarında lokalizedir. Ağrı künt ve sızlama şeklindedir. Palpasyonla ve hareketle artar. Kaburgalar, vertebra 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.

Paratiroid hormon düzeyinde artış, hipofosfatemiyeye ve vitamin D düzeyinde azalma miyopati gelişimine katkıda bulunur. Benzer bulgular primer hiperparatiroidide de

görülebilmektedir. Kas güçsüzlüğü, 25 hidroksi vitamin D [25(OH) vitamin D] düzeyi <20 ng/ml altında geliştiği bildirilmiştir. Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü yürümeyi tamamen engelleyecek kadar ilerleyebilir. Erişkinde iskelet deformiteleri seyrektr. Ağır ve uzun süreli osteomalazide kifoz, skolyoz, bacaklarda eğilme ve asetabulum protrüzyonu gibi deformiteler görülebilir. Parestezi, tetani, konvülsiyonlar, mental bozukluklar gibi hipokalsemi bulguları nadiren görülür. ^{1,3,5}

14.4 Laboratuvar Bulguları

Altta yatan nedene ve osteomalazinin derecesine göre laboratuvar bulgular değişebilir (Tablo 2). Osteomalazi şüphesi olan her hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirilmesi serum kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), kreatinin, Na, K, 25(OH) vitamin D3 ve paratiroid hormonu (PTH) düzeyi ölçümü ile başlamalıdır. 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 D düzeyi ve artmış PTH varlığında, azalmış kalsiyum x fosfor (Ca 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.

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

Biyopsi ile kanıtlanmış nutrisyonel osteomalazili hastaların retrospektif derlemelelerinde^{8,9} aşağıdaki laboratuvar bulgular gözlenmiştir:

- 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.³

Osteomalazi indeksi

Osteomalazi tanısı için osteomalazi indeksi geliştirilmiştir.^{6,10,11} 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 bulguları içermektedir.

Bu indekse ek olarak düşük idrar kalsiyum ve artmış serum PTH düzeyi (sekonder hiperparatiroidi) osteomalazi tanısını desteklemektedir.⁶

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 herhangi 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 hidroksilaz enzimini stimüle etmesine bağlı olarak 1,25(OH)₂ vitamin D (kalsitriol) düzeyi normal veya yüksek olabilir.⁶

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.^{3,6}

Kronik böbrek hastalığında kemik, azalmış 1,25(OH)₂ vitamin D (kalsitriol) yapımı, metabolik asidoz ve alüminyum kullanımı gibi birçok faktörden etkilenmektedir.³ Renal osteodistrofide, hiperfosfatemi 1-alfa hidroksilaz enzimini baskılar, kalsitriol düzeyi azalır ve sekonder hiperparatiroidi gelişir. Metabolik asidoz da kalsitriol yapımını azaltır.⁶

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.^{3,6,12}

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-transportır 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.^{3,6,12,13}

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.^{6,12}

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.^{6,12}

Tümöre bağlı osteomalazi veya onkojenik hipofosfatemik osteomalazi veya onkojenik osteomalazi genellikle mezenşimal kökenli, küçük tümörlerden bir veya daha fazla fosfatonin salgılanması sonucu gelişir. En fazla üretilen fosfatonin FGF23 olduğu bildirilmektedir. Renal fosfat kaybı, hipofosfatemi, normal serum Ca ve 25(OH) vitamin D düzeyi ve düşük 1,25 (OH)₂ Vitamin D düzeyi görülür.^{6,12}

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.⁴ Fosfatüri, Fankoni sendromunun bir komponenti olabilir. Bu durumda aminoasidüri, glükozüri, 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 metallere maruz kalmaya bağlı olarak da Fankoni sendromu olguları bildirilmiştir.^{3,4}

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.³

14.5.1.3 Mineralizasyon bozuklukları

Hipofosfatazia, 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.^{3,4}

Defektli kemik mineralizasyonu ile karakterize olan fibrogenезis imperfekta ve aksiyel osteomalazide ALP, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldir.⁴

Alüminyum, yüksek dozda sodyum floridin, birinci jenerasyon bisfosfonat olan etidronat (>5-10 mg/kg/gün) gibi ilaçlar mineralizasyonu baskılayarak osteomalaziye neden olabilir.³

14.6 Görüntüleme Bulguları

14.6.1 Radyolojik bulgular

Kemik mineral yoğunluğunda azalma (jeneralize osteopeni veya osteoporoz), trabeküllerin kaybı ve kortekste incelme en yaygın, fakat nonspesifik radyolojik bulgulardır.

Çok sık olmamakla beraber sekonder hiperparatiroidinin radyolojik bulguları (falanksalarda 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.^{4,6,14}

14.7 Kemik Mineral Yoğunluğu

Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) osteomalazi tanısında yeri olmamakla birlikte, tedaviye başlamadan önce ölçülmesi önerilir. KMY ölçümü osteoporozu osteomalaziden ayıramamaktadır. Çalışmalarda vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazi gelişen hastalarda omurga, kalça ve ön kol kemik mineral yoğunluğunda belirgin azalma olduğu gösterilmiştir.^{8,9} X bağlı hipofosfatemide, aksiyel osteomalazi, hipofosfatazya, fibrogenesis imperfekta, ve iskelet florizisi olanlarda KMY normal veya artmış olabilir.⁴

14.8 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.^{4,5,6} 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-chlortetracycline 1g/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 ve kalitatif ve kantitatif histomorfometrik değerlendirme yapılır. Tetrasiklin mineralizasyon yüzüne bant şeklinde birikir ve floresan özelliği nedeniyle floresan mikroskop ile görüntülenir. İki ilaç küründen sonra oluşan iki bant arası mesafe ölçülür ve iskeletin büyüme oranı hesaplanır. Normal erişkinde bu 1 mikrometre/gündür.^{5,6}

Biyopsi bulgularına göre osteomalazi üç evreye ayrılır:⁶

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

14.9 Tedavi

Osteomalazinin tedavisi altta yatan nedene (Tablo 1) yönelik olmalı ve imkanı varsa düzeltilmelidir.^{1,4} Tedavinin amacı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların iyileşmesini sağlamak olmalıdır. D vitamini eksikliği, hipofosfatemi ve hipokalsemi düzeltilmelidir.

Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi:

$\leq 10/12$ ng/ml vitamin D eksikliği olarak kabul edilir ve artmış osteomalazi riski ile ilişkilidir. 25 (OH) vitamin D $<10/12$ ng/ml düzeyine indiğinde kemik mineralizasyonu bozulur ve osteomalazi gelişir.¹⁵⁻¹⁸

<20 ng/ml vitamin D yetmezliği kabul edilir ve kemik sağlığını olumsuz etkiler.

Kemik sağlığı için 25 (OH) vitamin D düzeyi >20 ng/ml olmalıdır. 25 (OH) vitamin D'nin 20-50 ng/ml arasındaki düzeyi yeterli ve güvenlidir.

D vitamini eksikliğinde 50 000 IU ergokalsiferol (D2 vitamini) veya kolekalsiferol (D3 vitamini) haftada 1 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 vitamin 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.

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 (> 6 mg/dl) **hastalarda** fosfat alımı <800 mg/gün olarak kısıtlanmalıdır. Kalsiyum karbonat gibi fosfat bağlayıcıları kullanılmamalıdır – 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 5000-10 000 Ü/gün, iyileşme sağlandıktan sonra 400-800 IU/gün vitamin D verilmelidir. Asidozu düzeltmek için sodyum ve /veya potasyum sitrat kullanılır.

Tablo 3. Ülkemizde var olan D vitamini formları

Etken Madde	İlaç Formu	D Vitamini İçeriği
Kolekalsiferol (Vitamin D₃)	Damla	50 000 Ü/15 ml 50 000 Ü/10 ml 150 000 Ü/10 ml
	Kapsül	Her kapsül 1000 Ü Her kapsül 2000 Ü Her kapsül 5000 Ü Her kapsül 10 000 Ü Her kapsül 20 000 Ü Her kapsül 50 000 Ü
	Tablet	Her tablet 2000 Ü Her tablet 20 000 Ü
	Ampul	Her ampul 300 000 Ü
Kalsitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol)	Kapsül	Her kapsül 0.25 µg Her kapsül 0.50 µg
	Ampul	Her ampul 1 µg Her ampul 2 µg
Alfacalcidol (1-hydroxyvitamin D₃)	Kapsül	Her kapsül 0.25 µg Her kapsül 1 µg

Vitamin D dirençli hipofosfatemik riktetse bağlı osteomalazide – 1-4g/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. Yine imkan çerçevesinde insan anti-FGF23 monoklonal antikor burosumab tıbbi tedavide kullanılabilir.

İlaçlarla indüklenen osteomalazi durumunda 25 (OH) vitamin D düzeyindeki azalma D vitamini takviyesi ile ortadan kaldırılır.

Hipofosfatazya da yerleşmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Perinatal, infantil ve juvenil hipofosfatazya için enzim replasman tedavisi (asfotaz alfa) gündeme getirilmiştir.¹⁹⁻²¹ Küçük bir randomize çalışmada pediatrik başlangıçlı hipofosfatazya tanısı olan ergenlerde ve yetişkinlerde asfotaz alfa'nın etkinliği değerlendirilmiş ve olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir.²² Aksiyel osteomalazi ve fibrogenesis imperfakta gibi nadir görülen kemik hastalıkları için yerleşmiş bir tedavi bulunmamaktadır.

14.10 Tedavi Takibi

Osteomalazi tedavisi, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, 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. KMY, tedavi ile osteodin mineralizasyonu sonucu değiştiği için tedavinin 6. ayı ile 1. yılında ölçülebilir. Serum kalsiyumun monitorize edilmesi erken hiperkalseminin saptanması için önemlidir. Yine D vitamini dozunun ayarlanması için 3 ile 6 ayda bir 25(OH) vitamin D düzeyi kontrol edilmelidir. Tedavi alırken idrar 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, baş ağrısı gibi hiperkalsemi belirtileri gelişir. Genelde D vitamini dozu 10 000 IU/gün altında görülmemektedir. Laboratuvar olarak artmış serum Ca, normal veya artmış serum P, artmış kreatinin ve BUN düzeyi yanı sıra çok yüksek 25(OH) vitamin D, normal 1,25(OH) vitamin D ve azalmış PTH düzeyi görülür.

Osteomalazi Tanısı - TEMD Önerileri

- Dikkatli anamnez ve fizik muayene sonrası osteomalazi şüphesi olan her hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirilmesi serum Ca, P, ALP, kreatinin, Na, K, 25(OH) vitamin D ve PTH düzeyi ölçümü ile başlamalıdır (Sınıf D)
- Nutrisyonel osteomalazinin laboratuvar bulguları artmış ALP ve PTH düzeyi, azalmış Ca, P ve 25(OH) vitamin D <10-12 ng/mL 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 D 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. Arboleja L, Braña I, Pardo E, Loredó M, Queiro R. Osteomalacia in Adults: A Practical Insight for Clinicians. J Clin Med 2023;12(7):2714.
3. Cohen A, Drake MT. Epidemiology and etiology of osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2025>
4. Cohen A, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2025>
5. Liberman UA. Disorders in vitamin D action. Endotext.org
6. Reginato AJ, Coquia JA. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia and rickets. Best Pract Res Clin Rheumatol 2003;17(6):1063-1080.
7. Gifre L, Peris P, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Alvarez L, Gunañabens N. Osteomalacia revisited: a report on 28 cases. Clin Rheumatol 2011;30(5):639-645.
8. 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.
9. 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.
10. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. Am J Med 1993;95(5):519-523.
11. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review. Semin Arthritis Rheum 1999;28(5):287-304.
12. Scheinman SJ, Carpenter T. Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. <http://www.uptodate.com/2025>

13. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ, eds., Williams Textbook of Endocrinology, 14th ed., Philadelphia: Saunders Elsevier; 2019. p.1196-1255.
14. 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.
15. 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.
16. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2025>.
17. 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.
18. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Trends Endocrinol Metab 2010;21(6):375-384.
19. Schindeler A, Ludwig K, Munns CF. Enzyme replacement therapy for hypophosphatasia-The current paradigm. Clin Endocrinol (Oxf) 2024;101(6):593-601.
20. 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.
21. Choida V, Bubbear JS. Update on the management of hypophosphatasia. Ther Adv Musculoskelet Dis 2019;11:1-8.
22. 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 (matris 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 büyüme-leri 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 osteomalaziye 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, fosfataz artışı, 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) = $1 - (\text{serum kreatinin idrar kreatinin/idrar kreatinin}) \times (\text{idrar fosfor/serum fosforu})$

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

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

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

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 oktreotid 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 kullanılabilecek diğer görüntüleme yöntemleridir. Tümör lokalizasyonunda selektif venöz kateterizasyon (FGF-23) da yararlı olabilir. Ancak bu teknik, tanımlanmış bir kitlenin FGF-23 üretilip üretilmediğini 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 antikoru 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}

Burosumab bulunmadığında veya ciddi bir alerjik komplikasyon nedeniyle kontrendike olduğunda, fosfat ve kalsitriol ile tedavi yapılmalıdır.

Onkojenik Osteomalazi Tanı ve Tedavi - TEMD Önerileri

- Hipofosfatemi, hiperfosfatüri, FGF-23 artışı, alkalen fosfataz artışı, 1,25 dihidroksi vitamin D düşüklüğü, tübüler fosfat reabsorpsiyonu (TRP) ve tübüler maksimal fosfat reabsorbsiyonu (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 burosumab 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 (PHPT): Hiperkalsemiye eşlik eden baskılı olmayan (uygunsuz normal veya yüksek) PTH düzeyleri ile karakterize klinik tablo. Başlıca klinik bulgulara göre iki formu bulunmaktadır:

- **Semptomatik PHPT:** Kemik kistleri ve/veya kemik kırığı/kırıkları, kronik böbrek hastalığı, nefrolitiazis ve/veya nefrokalsinozu içerebilen aşikar iskelet ve böbrek komplikasyonları ile başvuran hastalarda saptanan PHPT için kullanılan terim.
- **Asemtomatik PHPT:** Yüksek PTH ve hiperkalsemiye özgü klinik semptom ve bulgular olmadan, PHPT ile ilişkili olmayan klinik inceleme sırasında tespit edilen PHPT. Asemtomatik PHPT'nin iki formu bulunmaktadır:
 1. Hedef organ tutulumu ile birlikte
 2. Hedef organ tutulumu olmaksızın

Kalsiyum düzeylerine göre de hiperkalsemik ve normokalsemik olmak üzere iki gruba ayrılır.

- **Hiperkalsemik PHPT:** En az on beş gün arayla iki kez ölçülmesi şartı ile, albümine göre düzeltilmiş yüksek kalsiyum seviyesi ve buna eşlik eden PTH yüksekliği veya uygunsuz normal (baskılanmayan) intakt PTH (iPTH) seviyesi.
- **Normokalsemik PHPT (NPHPT):** Başka bir nedene bağlanmayan ve 3-6 ay arayla en az 2 defa doğrulanmış PTH yüksekliği ile birlikte, normal total ve iyonize kalsiyum düzeyi, düşük veya normal fosfor düzeyi ile karakterizedir. Sekonder hiperparatiroidi ekarte edilmelidir.

16.1 Klinik Değerlendirme

PHPT hiperkalseminin en sık nedenlerinden birisidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde PHPT'nin yaşa göre ayarlanmış prevalansın kadınlarda 2,3/1000 ve erkeklerde 0,85/1000'tir. Bu haliyle PHPT endokrin hastalıklar içinde 3. en sık görülen hastalıktır. Çoğunlukla sporadiktir, 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.^{1,2}

Ailesel vakalar, multipl endokrin neoplazi 1 (MEN 1) sıklığı yaklaşık olarak %2-4, MEN 2A (daha nadir) ve hiperparatiroidizm-çene tümörü (HPT-JT) sendromu içinde tanımlanmaktadır. Hastaların çoğu asemptomatiktir.

PHPT başvuru şekline göre semptomatik ve asemptomatik şeklinde sınıflandırılmaktadır. Başvuru PHPT'ye bağlı bulgulara dayanıyor ise semptomatik PHPT, başvuru PHPT bağlı semptomlara dayanmıyor ve başka bir klinik nedenin incelenmesi sırasında PHPT saptandı ise asemptomatik PHPT olarak adlandırılmaktadır. Asemptomatik PHPT de hedef organ tutulumu ile birlikte olan ve hedef organ tutulumu olmaksızın şeklinde sınıflandırılmaktadır. Birde NPHPT tanımına uyan kişilerde yine iskelet veya böbrek komplikasyonları olabilir veya olmayabilir.

PHPT'nin operasyon endikasyonu teşkil eden böbrek ve iskelet sistemi tutulumları klasik başvuru şekilleri olarak tanımlanmaktadır.

16.1.1 İskelet tutulumunun değerlendirilmesi

Hastalığın erken evrelerinde kemik tutulumları hafif olabilir veya kemik hastalığına ait bulgu saptanmayabilir. Kemik yoğunluğu ölçümlerinde 1/3 distal radius değerlerindeki düşüklük dikkat çekicidir, bu nedenle DXA ölçümlerinde lomber ve kalçanın yanı sıra bu bölgenin de değerlendirilmesi ek bilgi verebilir. 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 görünümdür. Çenenin trabeküler parçasında, uzun kemiklerde ve kostalarda görülür. Patojik kırıklar, kafatasında buzlu cam görünümü, tuz-biber görünümü, subperiostal rezorpsiyon radyolojik olarak görüntülenebilir.

16.1.2 Böbrek tutulumunun değerlendirilmesi

Böbrekte, nefrolitiazis ve nefrokalsinozis gelişebilir. Bozulmuş konsantrasyon yeteneği ile son dönem böbrek yetersizliği görülebilir, ayrıca poliüri, polidipsi ve böbrek taşına bağlı ağrı sık görülen renal semptomlardır. Böbrek kalsiyum taşlarının %5'inden daha azının nedeni PHPT'dir. Hiperkalsiüri %40 olguda gözlenmektedir. Nefrolitiazis ve nefrokalsinozis'in değerlendirilmesinde ultrasonografi ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Asemptomatik PHPT'li hastaların %22'sinde klinik olarak sessiz böbrek taşları bildirildiği için, PHPT'li hastalarda böbrek görüntülemesi önerilmektedir.

16.1.3 PHPT'de klasik olmayan klinik bulgularının değerlendirilmesi

Bir de PHPT'nin operasyon endikasyonu oluşturmamayan klinik başvuru şekilleri bulunmaktadır, bunlara da PHPT'nin klasik olmayan klinik bulguları denilmektedir. PHPT'nin klasik olmayan klinik bulguları:

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

Nöromusküler bulgular; 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. PHPT'de kardiyovasküler sistem ile ilgili bulgularda artış olduğu görülmektedir, ancak bu bulgularda paratiroidektomiden sonra düzelme gözlemlenmediği için PHPT ile bağlantısı henüz çok açık değildir ve operasyonu endikasyonu oluşturmamaktadır.

Gastrointestinal sisteme ilişkin bulgular; Semptomatik PHPT'de klasik gastrointestinal belirtiler arasında karın ağrısı, kabızlık, bulantı, kusma, peptik ülser hastalığı, kolelitiazis ve pankreatit yer alır. PHPT'nin daha yaygın biçimleri olan asemptomatik ve NPHPT'deki gözlemlere dayanarak, gastrointestinal sistem bulgularının önemli bir kısmının PHPT ile ilişkili olamayacağı öne sürülmektedir. Diğer komplikasyonlar; konjunktival kalsifikasyonlar, band keratopati, peptik ülser, akut veya kronik pankreatittir.¹⁻³

16.2 Laboratuvar Değerlendirme

Primer hiperparatiroidizmde laboratuvar bulguları:²⁻⁹

16.2.1 Kan kalsiyum düzeyinin değerlendirilmesi

■ Hiperkalsemi

Total serum kalsiyum konsantrasyonu kullanıldığında, başlıca taşıyıcı albümin olduğundan kalsiyumun düzeltilmesi gerekmektedir. Düzeltme genellikle düşük albümin düzeyleri için uygulanması önerilmektedir, yüksek albümin düzeylerinde düzeltme yapılması gerekliliği konusu tartışmalıdır.⁹

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

PHPT'nin kan kalsiyum düzeylerine göre hiperkalsemik ve normokalsemik olmak üzere iki formu görülür.

16.2.2 Kan PTH düzeyinin değerlendirilmesi

- iPTH yüksek, veya yüksek kalsiyuma karşın baskılanmamış (uygunsuz normal) PTH

İmmünoradyometrik ölçüm (IRMA) ile iPTH'nin biyolojik aktif, tam uzun formu (1-84) ölçümü, güvenilir yöntem olarak kullanılmaktadır (normal değer 10-65 pg/ml [ng/L]). PTH'nin 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 PHPT'de 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.

16.2.3 İdrar kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmesi

Üriner kalsiyum atılımı tanı kriterleri arasında gerekli olmamakla birlikte atılımının bilinmesi önemlidir. İki yerde özellikle değerlidir:

- 1) Familial hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı için
- 2) Asemptomatik vakaların cerrahi tedavilerinin kararında.

Bobrek taşının olmadığı durumlarda, asemptomatik hastalarda hiperkalsiüri (kadınlarda >250 mg/gün; erkeklerde >300 mg/gün) cerrahi endikasyonlar içinde sayılmaktadır, belirtilen değerler "2022 yılı 5. Uluslararası Uygulamalı Çalışması'nda asemptomatik vakalarda cerrahi endikasyon kriterleri" başlığında yeniden düzenlenmiştir.⁹

16.2.4 Glomerül filtrasyon hızının değerlendirilmesi

Glomerül filtrasyon hızı, renal osteodistrofi ayırıcı tanısında ve tedavi kararlarında önemlidir. GFR 60 ml/dk altı, kronik böbrek hastalığı sınırır ve PHPT'de bağımsız operasyon endikasyonu kriteri oluşturmaktadır. Glomerül filtrasyon hızının gerçek ölçümünün kullanılması hem takip sürecinde meydana gelebilecek düşüşlerin daha doğru gözlemlenmesi açısından, hem de formüllerin birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle daha güvenilirdir. Ancak glomerül filtrasyon hızının gerçek ölçümünün her yerde yapılamıyor olması nedeniyle, 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.

16.2.5 PHPT ile ilişkili diğer laboratuvar değerlendirmeler

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

16.3 PHPT'nin Ayırıcı Tanısı

Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi (familiyal benign hiperkalsemi), kalsiyuma duyarlı gen mutasyonu nedeniyle, hem böbrekte hem de paratiroid bezde kalsiyum reseptör algılamasının bozulduğu hereditör bir hastalıktır. Serum kalsiyumu hafif yüksek, hipofosfatemi, hipermagnezemi, normal veya hafif yüksek PTH ve hipokalsiüri (atılım 100 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.

Biyotin takviyeleri bazı PTH testlerinin ölçüm güvenilirliğini etkileyerek yanlışlıkla düşük ölçülmesine yol açabilir. Bu nedenle, biotin kullanan bireylerde PTH ölçümünden en az 48 saat önce biyotin kesilmesi önerilmektedir.⁹

PTH 'ın ektopik olarak tümörlerden (TM) 'den sekresyonu çok çok nadirdir. Bu nedenle de PHPT'de ön planda düşünülmemelidir.

16.4 Genetik Değerlendirme

30 yaş altı hastalarda, öykü veya görüntüleme ile multigland hastalığı olanlarda, ailede hiperkalsemi öyküsü olanlarda, sendromik hastalığı olanlarda genetik değerlendirme düşünülmelidir.⁹

16.4.1 Genetik tetkik kimde istenmelidir.

1. <30 yaş hastalarda,
2. Öykü veya görüntüleme ile multigland hastalığı olanlarda,
3. Ailede hiperkalsemi
4. MEN1, MEN2A, MEN4 veya HPT-JT sendromu gibi sendromik hastalık öyküsü olanlarda
5. Atipik paratiroid adenomu ve paratiroid karsinomu olan hastalarda genetik danışmanlık ve değerlendirme düşünülmelidir.

16.4.2 Genetik tetkik kime nasıl fayda sağlamaktadır.

1. Eğer hastada HPT-JT sendromu şüphesi var ise, artmış paratiroid karsinomu riski nedeniyle erken paratiroidektomi (bilateral eksplorasyon) endikasyonu vardır.

2. Eğer hastada MEN1 veya MEN2 sendromu şüphesi var ise, iki taraflı boyun eksplorasyonu gereklidir. Bu hastalarda multiglandüler hastalık varlığı nedeniyle selektif (Minimal invaziv) paratiroidektomi kontrendikedir.
3. Genetik testlerinde FHH saptanan hastalarda cerrahi çoğu durumda kontrendikedir.
4. Genetik testler, risk altında olan veya olmayan aile üyelerinin belirlenmesine de yardımcı olur

16.5 PHPT'de Preoperatif Görüntüleme

Ameliyat öncesi görüntüleme, anormal paratiroid bez(ler)inin yerini tespit etmek amacıyla paratiroid ameliyatı olacak kişiler için önerilmektedir. Teşhis amacıyla ameliyat öncesi görüntüleme önerilmemektedir. Ultrasonografi, boyundaki paratiroid patolojisini saptamada oldukça etkili, ama mediasten için yetersizdir. Lokalizasyon için mediasten düşünülüyorsa, manyetik rezonans görüntüleme veya tercihan 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi (4BBT) kullanılmalıdır. Tc99M -sestamibi görüntüleme, minimal invaziv paratiroidektomi öncesinde sestamibi ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile preoperatif lokalizasyon ve intraoperatif PTH ölçümü, değerli lokalizasyon yöntemleridir.^{2,3,9}

Primer Hiperparatiroidizm Tanısı - TEMD Önerileri

PHPT 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 (baskılanmaması) (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 familial 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).
- Ameliyat öncesi görüntüleme, ameliyat olacak kişiler için önerilmektedir. Teşhis amacıyla görüntüleme önerilmemektedir. Lokalizasyon için ultrasonografi, Tc99M sestamibi ve 4BBT yöntemi kullanılabilir.
- Genetik inceleme rutin olarak değil, genetik sendromlar düşünüldüğünde istenmelidir; 30 yaş altı hastalarda, öykü veya görüntüleme ile multigland hastalığı olanlarda ve/veya ailede hiperkalsemi öyküsü ve/veya sendromik hastalığı olanlarda genetik değerlendirme düşünülmelidir.

16.6 Tedavi

16.6.1 Cerrahi

Semptomatik PHPT'si olanlarda cerrahi tedavi seçimi konusunda herhangi bir karışıklık yoktur ve cerrahi tedavi önerilir.⁹

Asemtomatik hastalar ise cerrahi tedavi indikasyonlar varlığında değerlendirilmelidir. Paratiroidektomiyle biyokimyasal bulgular ve KMY'de düşüş düzelmekle birlikte, PHPT'li her hastaya cerrahi tedavi uygulanmamaktadır. Asemtomatik vakalarda cerrahi tedavi endikasyonları aranmalıdır.^{8,9}

Asemtomatik PHPTli hastalarda (aşağıdaki kriterlerin en az birinin varlığında operasyon düşünülmelidir):⁹

A. Serum kalsiyumu normalin üst sınırının >1 mg/dL üzerinde olanlar.

B. İskelet tutulumu olanlar:

- a. Vertebral röntgen veya diğer görüntüleme yöntemleri ile kırık veya,
- b. Herhangi bir bölgede T-skoru ile KMY $\leq -2,5$ olanlar.

C. Böbrek tutulumu olanlar:

- a. eGFR veya kreatinin klirensi <60 mL/dak olanlar veya
- b. Röntgen, ultrason veya diğer görüntüleme yöntemleri ile nefrokalsinoz veya nefrolitiazisi olanlar veya
- c. Üriner kalsiyum atılımı: hiperkalsiüri (örneğin, kadınlarda >250 mg/gün; erkeklerde >300 mg/gün).

D. Yaş <50 olanlar (yaş <50 yeterli bir endikasyondur)

E. Yukarıda belirtilen kriterleri karşılamayan bireylerde hasta ve doktorun mutabakatı ile ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa cerrahi bir seçenek olabilir.⁹

Nörobilişsel işlevlerin, yaşam kalitesinin ve/veya kardiyovasküler endeksleri iyileştirmek için mevcut kanıtların yetersizliği sebebiyle cerrahi önerilemez.

NPHPT'de için güncel verilerin yetersiz olması nedeniyle operasyon önerisi verilememektedir.⁹

16.6.2 Operasyon kararı ve postoperatif takip

Hastanın deneyimli endokrin cerrahi tarafından değerlendirilmesi, operasyon ve sonrasındaki komplikasyonların kontrolü açısından önemlidir. Operasyon öncesi semptomatik veya asemtomatik 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.

16.6.3 Aç kemik sendromu

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

16.6.4 Medikal tedavi

Bisfosfonatlar; kemik mineral yoğunluğu osteoporoz sınırlarında olan ancak ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda kullanılmalıdır. Birçok çalışmada, başta alendronat olmak üzere bifosfonatların PHPT'de KMY'yi iyileştirdiği ve kemik döngüsünü azalttığı, ancak serum kalsiyum konsantrasyonunda tutarlı bir azalma sağlamadığı gösterilmiştir.⁹

Denosumab; Receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) inhibitörleri ile yapılan çalışmalar KMY'de iyileşmeler gözlemlenmiştir, ancak serum kalsiyumu değişmemiştir. Cerrahinin KMY üzerine etkisi denosumaba kıyasla daha iyidir.⁹

Östrojenler ve seçici östrojen reseptör modülatörleri; KMY plaseboya göre lomber bölgede artış sağladığı görülmüştür. Konjuge östrojenin serum kalsiyumunun azalması üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Raloksifen ile yapılan çok kısa süreli bir çalışmada, serum kalsiyum konsantrasyonunda hafif bir azalma olabileceğini göstermiştir.⁹

Kalsimimetik ajanlar; Cinacalcet, hafif PHPT'li hastaların çoğunda kalsiyum düzeylerini normalleştirir. Hiperparatiroidizmlili hiperkalsemik ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda alternatif olabilir. Diğer taraftan cinacalcet ile tedavi KMY'nu etkilemez.

16.6.5 PHPT'de diyet ve takviye tedavi düzenlenmesi

Kalsiyum alımı ve kalsiyum takviyesi; Birçok klinisyenin genel yaklaşımı PHPT'de ek kalsiyumun ve diyetteki kalsiyum alımını kısıtlanması yönündedir. Bu öneri tavsiye edilmez çünkü kalsiyum alımı kısıtlandığında serum kalsiyumu ölçülebilir şekilde değişmez, diğer taraftan PTH seviyeleri daha da yükselebilir. Genel popülasyonda kalsiyum alımı için beslenme önerileri PHPT'li bireyler için de uygundur. Bu da yetişkin popülasyon için 1000-1200 mg/gün kalsiyum alımına eşdeğerdir.⁹

D vitamini takviyesi; Bir meta-analizinde D vitamini takviyesinin hiperkalseminin kötüleşmesiyle ilişkili bulunmamıştır. Aynı analizde serum PTH düzeylerinde düşme saptanmıştır. Mevcut çalışmalara dayanarak PHPT'de 25OHD seviyelerinin >30 ng/mL olmasını önermek ihtiyatlı görünmektedir. Ancak bu noktada hiperkalsiüminin

gelişip gelişmediğinin gözlenmesi gerekebilir.⁹

16.7 Cerrahi Tedavi Uygulanmayan Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizimli Hastanın Takibi

Dehidratasyondan kaçınılması, yeterli sıvı alımının sağlanması ve gerektiğinde diüretik kullanımı, immobilizasyondan kaçınma 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. Yıldan sonra kortikal kemik kitlesinin belirgin azaldığı ve hastaların yaklaşık %40'ında paratiroidektomi indikasyonlarından en az birinin geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalar takipten çıkarılmamalıdır.¹¹

Primer Hiperparatiroidizm Tedavisi - TEMD Önerileri

- Semptomatik PHPT'li tüm hastalara cerrahi tedavi önerilir (Sınıf A).
- Asemptomatik hastalarda ise cerrahi tedavi, uygun endikasyon/endikasyonlar varsa düşünülür (Sınıf A).
- Asemptomatik PHPT'li hastalarda şu kriterlerden bir veya daha fazlasının varlığında operasyon düşünülmelidir:
 - A. Serum kalsiyumu normalin üst sınırının >1 mg/dL üzerinde olanlar.
 - B. İskelet tutulumu olanlar:
 - a. Vertebral röntgen veya diğer görüntüleme yöntemleri ile kırık veya,
 - b. Herhangi bir bölgede T-skoru ile $KMY \leq -2,5$ olanlar.
 - C. Böbrek tutulumu olanlar:
 - a. eGFR veya kreatinin klirensi <60 mL/dak olanlar veya
 - b. Röntgen, ultrason veya diğer görüntüleme yöntemleri ile nefrokalsinoz veya nefrolitiazisi olanlar veya
 - c. Üriner kalsiyum atılımı: hiperkalsiüri (örneğin, kadınlarda >250 mg/gün; erkeklerde >300 mg/gün).
 - D. Yaş <50 olanlar (yaş <50 yeterli bir endikasyondur) (Sınıf A).
- PHPT'de nörobilişsel işlevler, yaşam kalitesi ve kardiovasküler sonuçları iyileştirmek için operasyon önerilmez.

- NPHPT'de yetersiz veriler nedeniyle operasyon önerisi verilememektedir.
- 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).

Cerrahi tedaviye uygun olmayanlarda:

- KMY düşüklüğü için bisfosfonat ve denosumab kullanılabilir, ancak kalsiyum düzeylerini iyileştirmez
- Kalsiyum düzeylerini düşürmek için kalsimimetik bir ajanlar (cinacalcet) kullanılabilir, ancak KMY 'da değişiklik oluşturmaz.
- Yeterli D vitamini takviyesi (D vitamini düzeyi >30 ng/mL) ve diyetle yeterli kalsiyum alınması sağlanmalı (1000-1200 mg/gün), diyetle kalsiyum kısıtlanmamalıdır.

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. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. J Bone Miner Res. 2022
10. 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.
11. 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 (HipoPT), düşük serum kalsiyum düzeyine eşlik eden, düşük veya yetersiz paratiroid hormonu (PTH) seviyeleri ile karakterize nadir bir endokrin hastalıktır.¹

17.1 Tanı

Kronik hipoparatiroidizm tanısı, en az iki hafta arayla iki kez ölçülen düşük veya uygunsuz şekilde normal PTH seviyesine eşlik eden hipokalsemi ile konulur.² Sebat eden hipokalsemi (albumin ile düzeltilmiş total kalsiyum veya iyonize kalsiyum) temel bulgusudur. Klinik pratikte albümine göre düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ölçümü kullanılır. Bu ölçüm kronik asit-baz bozukluklarında, kronik böbrek yetmezliğinde uygunsuz sonuç verebilir. Bu gibi durumlarda öncelikli olarak iyonize kalsiyum ölçümü ile hipokalsemi değerlendirilmesi önerilir

Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) = total kalsiyum (mg/dL) + 0.8 [(4.0 – albumin (g/dL))] formülü ile hesaplanır.

İkinci jenerasyon intakt PTH (iPTH) ölçümleri güvenilirdir. Yüksek biyotin ve romatoid faktör varlığında yanlış düşük PTH düzeyleri saptanabilir.³ Tanıyı destekleyen ek biyokimyasal anormallikler arasında yükselmiş serum fosforu, artmış idrar kalsiyum fraksiyonel atılımı, azalmış 1,25(OH)2D seviyeleri ve azalmış kemik döngü belirteçleri bulunmaktadır.

17.2 Genel Bilgiler

Hipoparatiroidizm, ya paratiroid bezlerinin yeterli hormon sentez edememesi ya da çok daha nadir olarak PTH reseptör direnci nedeni ile gelişir. Hipoparatiroidizm nadir hastalıklar içinde yer alır. Hastalığın prevalansı 100.000'de 6.4 ile 37 arasında değişmektedir. İnsidans, 100.000'de 0.8 ile 100.000'de 2.6 arasında rapor edilmiştir.²

Kronik HipoPT, multisistemik komplikasyon gelişimi ile ilişkilidir. Renal (nefrolitiazis, nefrokalsinoz ve/veya böbrek yetmezliği), nörolojik (paresteziler, bilişsel bozulma, nöbetler), kardiyovasküler (uzamış QT aralığı, aritmi, hipokalsemik kalp yetmezliği) sistem komplikasyonları gelişebilir. Ayrıca katarakt, enfeksiyon riskinde artış ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında artışlar da rapor edilmiştir.⁴

17.3 Etyoloji

Hipoparatiroidizmin yetişkinlerde en sık nedeni boyun bölgesine uygulanan cerrahilerdir (~%75), diğer nedenler (~%25) arasında otoimmün, genetik, infiltrasyon, radyasyon, metastaz, HIV enfeksiyonu ve ağır metallerin depolanmasına bağlı paratiroid hücrelerinin hasarlanması sayılabilir. Ayrıca, paratiroid hormonun sentezlenmesinde ko-faktör olarak rol alan magnezyumun şiddetli eksikliği durumlarında da hipoparatiroidizm görülebilir (Tablo 1).

Cerrahi sonrası gelişen HipoPT, cerrahi sırasında paratiroid bezlerin tamamının istenmeden çıkarılması veya hasarlanması nedeni ile oluşabileceği gibi, daha sık olarak kan akımının kesilmesi sonucunda ortaya çıkar. Boyun bölgesine uygulanan her çeşit cerrahi girişim sonrasında gelişebilir. Paratiroidektomiler sonrası ortaya çıkabileceği gibi, total tiroidektomiler veya boyun disseksiyonları sonrasında da gelişebilir. Total tiroidektomi operasyonlarından sonra %10 oranında geçici hipoparatiroidizm görülebilir. Kalıcı hipoparatiroidizm, operasyondan 12 ay sonra hipoparatiroidizmin sebat etmesi olarak tanımlanır.

Cerrahi sonrası kalıcı HipoPT riski, iPTH seviyesi postoperatif ilk 12-24 saatte <10 pg/ml (<1.05 pmol/L) ise daha olasıdır. Kronik HipoPT tanısı, boyun cerrahisinden sonra 12 ay veya daha uzun süre hipoparatiroidizm mevcutsa doğrulanır. 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.⁵ Cerrahi sonrası hipoparatiroidizm gelişimi riski, tiroid bezinin kan akışının arttığı Graves hastalarında (damarların bağlanması bez perfüzyonunu etkiler) daha yüksek olabilir. Bilateral santral boyun disseksiyonu ve total larinjektomi sonrasında PTH üretiminde ve/veya salınımında geçici aksamalar görülebilmektedir. Tek bir paratiroid adenomu çıkarıldığında, normalde baskılanmış olan paratiroid bezleri aktif hale gelene kadar geçici HipoPT meydana gelebilir.⁶

Hipoparatiroidizmin cerrahi dışı nedenleri arasında en sık olanları genetik ve otoimmün nedenlerdir. İdiyopatik hipoparatiroidizmi olan hastalar için, özellikle 40 yaş altı, sendromik özellikler, pozitif aile geçmişi olanlar genetik hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.

Tablo 1. Hipoparatiroidizm nedenleri

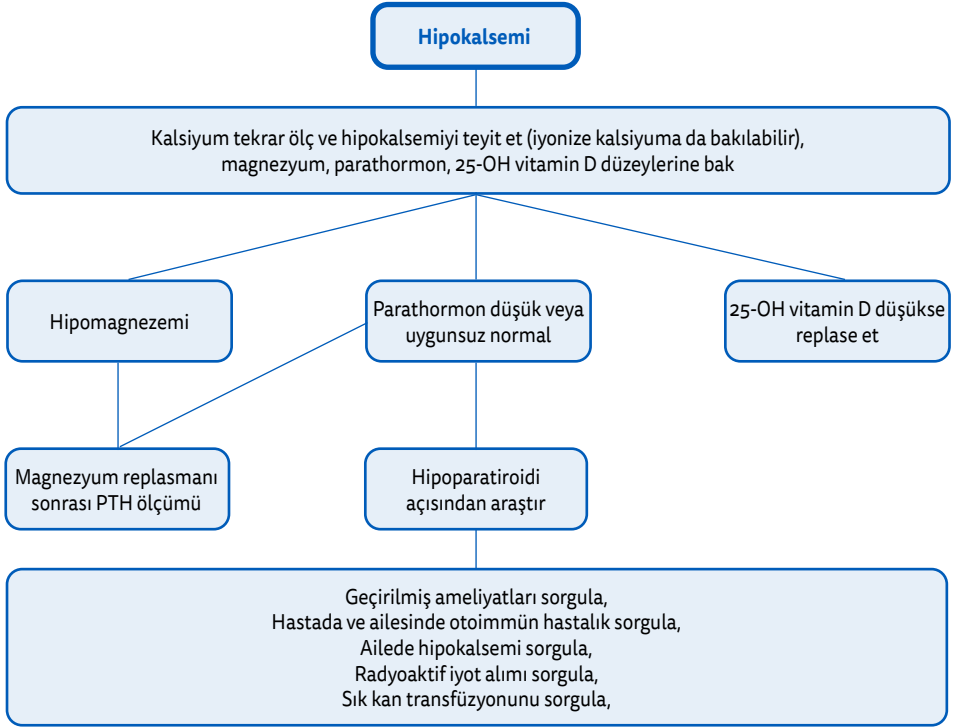
Boyun ameliyatları	Tiroidektomi, paratiroidektomi, boyun disseksiyonu
Otoimmün nedenler	Otoimmün poliglandular sendromu (AIRE gen mutasyonu),
Genetik nedenler	İzole hipoparatiroidi ile seyreden GCM2, PTH, CASR, GNA11 mutasyonları, Hipoparatiroidi ile seyreden sendromlar; DiGeorge sendromu (kromozom 22q), 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

17.4 Klinik Değerlendirme

Hipoparatiroidizm hipokalsemiye yol açtığından, hastalarda hipokalsemi belirti ve bulguları mevcuttur. Klinik bulgular hipokalseminin gelişme hızı ve şiddeti ile ilişkilidir. 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. Hipokalsemi-hipoparatiroidi değerlendirme algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.

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 paresteziler 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.

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



Şekil 1. Hipokalsemi-hipoparatiroidi değerlendirme algoritması

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 meta karpofalangeal eklemlerde fleksiyon, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon ve parmaklarda adduksiyon görülür ve bu görünüm ebe eli olarak da adlandırılır.⁴

17.5 Laboratuvar Değerlendirme

Hipokalsemi varlığında düşük ve/veya normal PTH, hipoparatiroidizm için klasiktir. Bunlara ek olarak, fosfor düzeyleri yüksektir. Hastaların 1,25-dihidroksivitamin D düzeyleri alt sınırdan veya düşük olabilir. 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 belirlenleştirebilir ve bu da nefrolitiazise neden olabilir.

17.6 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, konvülsiyon gibi belirtilerin varlığında hemen müdahale edilmeli ve intravenöz kalsiyum infüzyonu yapılmalıdır.

Semptomları belirgin olmayan ve serum kalsiyum seviyesi hafif düşük olan hastalarda, doğrudan oral tedaviye başlanabilir.

Kronik hipoparatiroidizmin tedavisinde amaç, düzeltilmiş kalsiyum veya iyonize kalsiyum değerlerinin normal referans aralığının alt sınırında tutulması, akut ve kronik komplikasyon gelişiminin engellenmesi /azaltılmasıdır.

17.6.1 Konvansiyonel tedavi

Konvansiyonel tedavi, kalsiyum alımını artırmak için diyet önerileri ile ağızdan kalsiyum takviyeleri ve aktif D vitaminini içerir.

Konvansiyonel tedavi, idrar kalsiyum atılımını ve serum fosforunu normal aralıkta tutarken semptomatik hipokalsemiyi hafifletmeyi amaçlayan bireyselleştirilmiş bir şekilde kalsiyum ve aktif D vitamininin titrasyonunu gerektiren bir tedavi şeklidir. Tedavi sürecinde hastalar hipokalsemi ve olası hiperkalsemi semptomları açısından bilinçlendirilmelidir.

a. 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 aklorhidri 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.⁷

Hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum alımının azaltılması ile birlikte, sodyumdan kısıtlı diyet ve/veya tiyazid diüretigi kullanımı önerilir. Tiyazid diüretikler, distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak idrarla kalsiyum atılımını azaltır.

Dozajlar günde 25-100 mg arasında değişir ve postural hipotansiyon da dahil olmak üzere yan etkilere neden olabilir. Tiyazid diüretik kullanımı potasyum ve magnezyum takviyesini gerektirebilir. Optimal etkinlik düşük sodyumlu bir diyet gerektirir. Ayrıca, çalışmalar tiyazid diüretik kullanımı ile non-melanom cilt kanseri insidansında hafif bir artış olduğunu göstermiştir, bu durum da bazı uzmanların hastalara güneş kremi önermesine neden olmuştur.⁸ Hastalarda tedavi sırasında 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı cinsiyete göre normal aralıklar da tutulmalıdır (erkeklerde <300 mg/gün, kadınlarda <250 mg/gün).

Akut hipokalsemi tedavisi

Akut hipokalsemi, hayatı tehdit eden acil bir durum olabilir ve acil müdahale gerektirir. Semptomların şiddeti serum kalsiyum seviyesine, kalsiyum düzeyinin düşüş hızına ve hipokalseminin süresine bağlıdır.

İntravenöz (IV) kalsiyum tedavisi genellikle şiddetli semptomlar (örneğin, nöbet, laringospazm veya şiddetli tetani) mevcutsa önerilir. Ancak albüminle düzeltilmiş serum kalsiyumu 7.5 mg/dL (1.9 mmol/L)'nin altına düştüğünde de IV tedavi gerekli olabilmekle birlikte mutabakat oluşturulmuş bir eşik değer yoktur. IV kalsiyum, serum kalsiyum seviyesinden bağımsız olarak, EKG'de uzun bir düzeltilmiş QT (QTc) aralığı (>0.45 saniye erkeklerde, >0.47 saniye kadınlarda), laringospazm, bronkospazm, nöbetler veya tetani gibi komplikasyonların varlığında gereklidir. Ayrıca, oral takviyeleri alamayan veya nöbet öyküsü olan hastalar için de önerilmektedir. IV kalsiyum glukonat yumuşak doku nekrozu riskinin kalsiyum klorüre kıyasla daha düşük olması nedeniyle tercih edilen preparattır. Tedavi, büyük delikli bir iğne kullanılarak ve kardiyak monitörizasyon ile 10-20 dakika boyunca 90-180 mg elementer kalsiyum içeren bir IV bolusu ile başlar. IV kalsiyumun hızlı infüzyonu kardiyak arreste yol açabilir. IV kalsiyum bolus dozlarından sonra, daha yavaş ve sürekli IV kalsiyum infüzyonu yapılmalıdır. İstenilen ve stabil serum kalsiyum düzeylerine ulaşıldığında oral kalsiyum ile kalsitriol tedavisi başlatılabilir.⁹

Maksimum on ampul %10'luk kalsiyum glukonat (10 cc'de 90 mg elemental kalsiyum) %5 dextroz veya SF ile 1000 cc'ye tamamlanarak mililitresinde 1 mg elemental kalsiyum içeren solüsyon hazırlanmış olur. Saatte yaklaşık 50 ml ile infüzyona başlanır, serum kalsiyum seviyesi kontrol edilerek infüzyon hızı ayarlanır. IV kalsiyum tedavisi sırasında hedef kalsiyum düzeyinin normal referans aralığının hemen altında tutulmasıdır. Hastaların gereksinimleri genel olarak 0,5-3 mg/kg/saat arasındadır. Aynı zamanda, aktif D vitamini metabolitleri de tedaviye eklenmelidir. Oral kalsitriol genellikle günde iki kez 0.25-0.5 µg'dan başlanır veya alternatif olarak günde 0.5 µg alfalcidol kullanılabilir. Eğer hipomagnezemi mevcutsa, hipokalseminin etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlamak için düzeltilmelidir. Oral kalsiyum ve kalsitriol tedavisine başlandıktan sonra serum kalsiyum seviyeleri kontrol edilerek infüzyon yavaş yavaş kesilir.²

b. Aktif D Vitamini Tedavisi

Aktif vitamin D analogları konvansiyonel tedavide kalsiyum tedavisinin yanında gereklidir, çünkü PTH yokluğunda 25(OH) vitamin D'nin 1-alfa hidroksilasyonu azalır. Aktif D vitamini, serum kalsiyum seviyelerini ve serum fosforunu artırır, ayrıca filtrelenen kalsiyum yükünü ve idrar kalsiyum seviyelerini de yükseltir.

Kalsitriol genellikle günde 0.25 µg'dan başlayarak reçete edilir ve kısa yarı ömrü nedeniyle genellikle bölünmüş dozlarda uygulanır. Kalsitriolün yarı ömrü 3–6 saattir. Alfalcidol, günde 0.5 µg'dan başlatılır. Alfalcidolün etkisinin başlaması 6 saattir, çünkü 25-hidroksilasyona ihtiyaç duyar. Oluşan 1,25 (OH)₂ D, karaciğerdeki dönüşüm adımları nedeniyle 12 saat sonra maksimum serum konsantrasyonlarına ulaşır.¹⁰ Aktif D vitamini analogları (kalsitriol 0.25-2.0 µg/gün, alfakalsidol 0.5-4.0 µg/gün) doz aralığında kullanılması önerilir.

c. Hiperfosfateminin Kontrolü

Serum fosfat düzeyleri de normal aralıkta tutulmalıdır. Serum kalsiyum-fosfat çarpımı <55 mg²/dL² olmalıdır. 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. Fosfat bağlayıcı ajanların hipoparatiroidili hastalarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Hiperfosfatemi yönetimi geleneksel tedavi ile kolay değildir. Diyetle fosfat alımını azaltmak makul bir yaklaşım olsa da birçok gıda maddesinde fosfatın yaygın olarak bulunması nedeniyle genellikle zorlayıcıdır. Ayrıca, diyet kısıtlamasının etkinliğini destekleyen kanıtlar sınırlıdır. Düşük fosfatlı bir diyet süt ürünleri, baklagiller, et, kuruyemişler, tohumlar, tahıllar ve kutulu ve konserve gıdalar gibi fosfor katkı maddeleri içeren işlenmiş gıdaların sınırlandırılması içerir.¹¹ Yemeklerle birlikte alınan kalsiyum takviyeleri, fosfat bağlayıcı olarak da işlev görerek serum fosfatını azaltmaya yardımcı olabilir.²

d. D Vitamini

25(OH)D'nin yeterli seviyelerde olmasını sağlamak kritik öneme sahiptir. 25(OH)D, dokuya özgü 1,25(OH)₂D üretimi için substrat sağlar. D vitamini takviyesi ile optimal 25 (OH)D seviyesine (30-50 ng/L) ulaşılması önemlidir. Günde 1000-2000IU D vitamini optimal 25 (OH)D düzeylerine ulaşmak için ek hastalıkları olmayan vakalarda yeterli olabilir. Aktif D vitamini analogları 25 (OH)D vitamin düzeylerini normale getirmez.

e. Magnezyum

Magnezyum düzeyleri normal aralıkta tutulmalıdır. Düşük magnezyum düzeyleri fonksiyonel hipoparatiroidizme yol açabilir. Hipoparatiroidide PTH'nin yokluğu

distal tübülde magnezyum geri alımını bozabilir Magnezyum eksikliği de tedavi sırasında göz önüne alınmalıdır. Hem magnezyum fazlalığı hem de eksikliği fonksiyonel hipoparatiroidizm ile ilişkilidir.¹²

Konvansiyonel tedavi serum kalsiyum seviyelerini artırmada etkili olsa da bu yaklaşımın birkaç sınırlaması vardır. Konvansiyonel tedavi genellikle serum kalsiyum seviyelerini sürekli olarak sabit tutamaz ve diyet kalsiyum alımındaki veya fiziksel aktivitedeki değişikliklere uyum sağlamak için yakın izlem gerektirir. Ayrıca, idrar kalsiyumunu ve/veya serum fosforunu artırabilir, bu da böbrek komplikasyonları ve ektopik kalsifikasyon riskini artırabilir. Konvansiyonel tedavide gün boyunca birden fazla kez alınan yüksek dozda kalsiyum takviyeleri ve aktif D vitamini hastalık/ilaç yükünü arttırabilir. Yüksek ilaç yükü, karmaşık dozaj programları ve yan etkiler yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir.

17.6.2 Paratiroid Hormon Replasmanı

Paratiroid hormon replasman tedavisi konvansiyonel tedavi ile hedef değerlere ulaşamayan, konvansiyonel tedaviyi tolere edemeyen, akut ve kronik komplikasyon geliştiren vakalarda gündeme gelebilir.

Hipoparatiroidizm tedavisinde hem sentetik hPTH (1-34) hem de rhPTH (1-84) değerlendirilmiştir. rhPTH (1-84), Eylül 2019'da kalem cihazının kronik kullanımıyla birlikte çözüldüdeki kauçuk parçacıkları potansiyeli nedeniyle FDA tarafından piyasadan çekilmiştir. Palopegteriparatid (TransCon PTH), PTH (1-34) ile polietilen glikol bağlı inaktif bir prodrug'dur ve PTH (1-34)'ün yarı ömrünü yaklaşık 60 saate uzatır. Hem FDA hem de EMA tarafından hipoparatiroidi tedavisi için onaylanmıştır.¹³

Sentetik insan PTH (1-34) (hPTH) kronik, hipoparatiroidizm tedavisinde yapılan çalışmalarda günde bir veya 2 doz subkütan (sc) uygulamalar ile değerlendirilmiştir. Klinik çalışmalarda öksaleminin sağlanabildiği, idrarda kalsiyum atılımının azaldığı ve fosfor atılımının arttırdığı rapor edilmiştir. Kontrollü çalışmalarda, PTH (1-34)'ün hem yetişkinlerde hem de çocuklarda 3 yıllık bir süre boyunca güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur.¹⁴ PTH (1-34) sc enjeksiyonları alan yetişkinler ve çocuklar 19 yıla kadar takip edilmiştir.¹⁵ hPTH (1-34)'ün sc infüzyon pompası ile uygulanması, günde iki kez enjeksiyonla uygulanmasına kıyasla randomize çapraz bir çalışmada değerlendirildiğinde serum kalsiyumunun normalleşmesine, serum kalsiyumu, fosfor ve magnezyumda daha az dalgalanma, idrarda kalsiyumun azalmasına ve kemik dönüşüm belirteçlerinin normalleşmesine izlenmiştir.¹⁶ Türkiye'de osteoporoz tedavisinde kullanılan teriparatide hipoparatiroidi tedavisi için ruhsatlı değildir.

Palopegteriparatid

Palopegteriparatid, PTH (1-34) ile bir polietilen glikol grubuna bağlı bir moleküldür. Fizyolojik sıcaklık ve pH'a maruz kaldığında bağlayıcı yavaşça parçalanarak PTH molekülünü serbest bırakır. Bu mekanizma PTH (1-34) formülasyonunun, yarı ömrünü yaklaşık 60 saate uzatır ve aktif PTH'nin sürekli salınımını sağlar.¹³

Faz 2 ve 3 çalışmalarda, günde tek doz sc palopegteriparatid tedavisi placebo ile kıyaslandığında katılımcıların %90'ından fazlasında normokalsemi, idrar kalsiyum atılımında ve serum fosfor seviyelerinde azalma ve konvansiyonel tedaviye ihtiyaç kalmadığı izlenmiştir.^{17,18} Yaşam kalitesinde iyileşme ve böbrek fonksiyonların korunma da çalışmalarda rapor edilmiştir.¹⁹ İyi tolere edilmekle birlikte palopegteriparatid grubundaki tedaviye bağlı advers olaylar arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları (%31,1), hiperkalsemi (%9,8) ve baş ağrısı (%9,8) izlenmiştir.

Palopegteriparatidin 3 yıla kadar etkinlik güvenlik verileri bulunmaktadır. Uzun vadeli güvenlik ve etkinlik verilerini inceleyen çalışmalar devam etmektedir. Palopegteriparatid, 2024 yılında EMA ve FDA tarafından hipoparatiroidizm tedavisi için onaylanmıştır. Palopegteriparatid için önerilen başlangıç dozu günde 18 mcg'dir ve ökalsemi sağlamak için titre edilir. Tedavi haftalık periyotlar ile kalsiyum hedef değerleri göz önüne alınarak 3 mcg/gün dozlarında arttırılarak titre edilmeli, kalsiyum ve aktif D vitamini dozları azaltılmalı ve mümkünse kesilmesi hedeflenmelidir.

17.7 Tedavinin Takibi

Tedavi başlangıcında hastaların serum kalsiyum düzeyleri haftalık takip edilmelidir. Serum kalsiyum düzeyleri normalin alt sınırı veya hemen altında (8-8,5 mg/dL civarında) tutulmalıdır. Serum kalsiyum düzeyleri stabil olunca 6 aylık aralıklarla kontrol edilmelidir. Kontrollerde serum kalsiyum, fosfor ve kreatinin yanında 24 saatlik idrarda kalsiyum ve kreatinin ölçümü gerekir. Hastalarda tedavi sırasında 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı cinsiyete göre normal aralıklar da tutulmalıdır (erkeklerde <300 mg/gün, kadınlarda <250 mg/gün). 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına yılda bir veya iki kez bakılması önerilmektedir. Tedavi sırasında ciddi hipokalsemi veya hiperkalsemi gelişirse, haftada birden fazla serum kalsiyum düzeyine bakmak gerekebilir.

Renal görüntüleme, hastanın nefrolitiazis ile ilgili semptomları olursa veya serum kreatinin düzeyleri artarsa önerilir. Hipoparatiroidizm düşük kemik döngülü 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.

Hipoparatiroidiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından da hastalar değerlendirilmelidir. Oküler komplikasyon olan katarak açısından değerlendirilme yapılmalıdır.

Nörolojik komplikasyonlar açısından hastalar nöropsikiyatrik semptomlar yönünden sorgulanmalı, hipoparatiroidizm süresi 5 yılı aşkın vakalarda kraniyal BT ile değerlendirilme yapılmalıdır. Kardiyak komplikasyonlar açısından kardiyak semptomlar sorgulanmalı, önemli hipokalsemi varlığında EKG ve holter çekilmeli; ayrıca diğer kardiyovasküler risk faktörleri de değerlendirilmelidir. Psikiyatrik komplikasyonlar açısından depresyon, anksiyete ve nöropsikiyatrik belirtiler sorgulanmalıdır. Ürogenital enfeksiyonların artan insidansı ile hipoparatiroidizmde enfeksiyon riskinin arttığı bilindiğinden ürogenital enfeksiyonlar açısından sorgulama yapılmalıdır.

Hipoparatiroidi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Kronik hipoparatiroidizm tanısı en az iki hafta arayla iki kez, düşük veya uygunsuz şekilde normal iPTH seviyesine eşlik eden hipokalsemi tespiti ile konulur.
- Cerrahi sonrası kalıcı hipoparatiroidizm, postoperatif ilk 12-24 saatte iPTH seviyesi $< 10 \text{ pg/ml}$ ($< 1.05 \text{ pmol/L}$) ise yüksek olasılıklıdır.
- Cerrahi sonrası kalıcı hipoparatiroidizm, operasyondan 12 ay sonra hipoparatiroidizmin sebat etmesi olarak tanımlanır.
- Kronik hipoparatiroidizmi olan ve hipokalsemisi (albümin ile düzeltilmiş kalsiyum $< 8.0 \text{ mg/dl}$) bulunan tüm hastalar tedavi edilmelidir.
- Kronik hipoparatiroidizmin tedavisinde albümin ile düzeltilmiş total kalsiyum veya iyonize kalsiyum değerlerini normal referans aralığın alt sınırında veya alt sınırın hemen altında tutulmalıdır.
- Tedavi hedefleri: Hiperkalsemiyi ve semptomatik hipokalsemiyi önlemek, semptomları hafifletmek, normal idrar kalsiyum, normal serum fosfor, normal serum magnezyum düzeyi sağlamak, böbrek fonksiyonlarını korumak, nefrolithiasis ve nefrokalsinosisten kaçınmak, yaşam kalitesini iyileştirmektir.
- Konvansiyonel tedavide, aktif D vitamini analogları (kalsitriol $0.25\text{-}2.0 \text{ µg/gün}$, alfakalsidol $0.5\text{-}4.0 \text{ µg/gün}$) ve bölünmüş dozlarda kalsiyum önerilir.
- Konvansiyonel tedavi ile hedef değerlere ulaşamayan, tedaviyi tolere edemeyen, akut ve kronik komplikasyon geliştiren vakalarda paratiroid hormon replasman tedavisi (sentetik hPTH (1-34) teriparatid) veya palopegteriparatid kullanılabilir.
- 25OH D vitamini düzeyleri 20 ng/mL üzerinde güvenli aralıkta ($20\text{-}50 \text{ ng/mL}$) tutulmalıdır.
- Serum fosfat düzeyleri de normal aralıkta, serum kalsiyum-fosfat çarpımı $< 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ olmalıdır.
- Serum magnezyum düzeyleri normal aralıklarda tutulmalı hipomagnezemi ve hipermağnezemiden kaçınılmalıdır.
- Hastalarda tedavi sırasında 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı cinsiyete göre normal aralıklarda tutulmalıdır (erkeklerde $< 300 \text{ mg/gün}$, kadınlarda $< 250 \text{ mg/gün}$).
- Düzenli olarak kronik komplikasyonlar açısından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, Mannstadt M, Murphy D, M'Hiri I, Rubin MR, Sanders R, Shrayyef M, Siggelkow H, Tabacco G, Tay YKD, Van Uum S, Vokes T, Winer KK, Yao L, Rejnmark L. Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2663–77.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, Rejnmark L, Shoback DM, Potts JT, Guyatt GH, Mannstadt M. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2568–85.
3. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, Roszko KL, Yao L, Guyatt GH, Thakker RV, Xia W, Brandi ML. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2615–29.
4. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):391–403.
5. 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.
6. Pasieka JL, Wentworth K, Yeo CT, Cremers S, Dempster D, Fukumoto S, Goswami R, Houillier P, Levine MA, Pasternak JD, Perrier ND, Sitges-Serra A, Shoback DM. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2586–601.
7. Al-Sharefi A, Glenister E, Morris M, Quinton R. Is calcium supplementation always needed in patients with hypoparathyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jun;90(6):775–80.
8. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Apr;78(4):673–681.e9.
9. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011 Oct;26(10):2317–37.
10. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. Clinical efficacy and safety of use of alfacalcidol and calcitriol in daily endocrinological practice. *Endokrynol Pol.* 2023;74(1):16–24.
11. León JB, Sullivan CM, Sehgal AR. The prevalence of phosphorus-containing food additives in top-selling foods in grocery stores. *J Ren Nutr.* 2013 Jul;23(4):265–270.e2.
12. Rosanoff A, West C, Elin RJ, Micke O, Baniasadi S, Barbagallo M, Campbell E, Cheng FC, Costello RB, Gamboa-Gomez C, Guerrero-Romero F, Gletsu-Miller N, von Ehrlich B, Iotti S, Kahe K, Kim DJ, Kisters K, Kolisek M, Kraus A, Maier JA, Maj-Zurawska M, Merolle L, Nechifor M, Pourdowlat G, Shechter M, Song Y, Teoh YP, Touyz RM, Wallace TC, Yokota K, Wolf F, MaGNet Global Magnesium Project (MaGNet). Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *Eur J Nutr.* 2022 Oct;61(7):3697–706.
13. Karpf DB, Pihl S, Mourya S, Mortensen E, Kovoov E, Markova D, Leff JA. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled First-In-Human Phase 1 Trial of TransCon PTH in Healthy Adults. *J Bone Miner Res.* 2020 Aug;35(8):1430–40.
14. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B, Cutler GB. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3389–95.
15. Winer KK, Ye S, Ferré EMN, Schmitt MM, Zhang B, Cutler GB, Lionakis MS. Therapy with PTH 1-34 or calcitriol and calcium in diverse etiologies of hypoparathyroidism over 27 years at a single tertiary care center. *Bone.* 2021 Aug;149:115977.
16. Winer KK, Fulton KA, Albert PS, Cutler GB. Effects of pump versus twice-daily injection delivery of synthetic parathyroid hormone 1-34 in children with severe congenital hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 2014 Sep;165(3):556–563.e1.
17. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, Palermo A, Marcocci C, Clarke BL, Abbott LG, Hofbauer LC, Kohlmeier L, Pihl S, An X, Eng WF, Smith AR, Ukena J, Sibley CT, Shu AD, Rejnmark L. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in

- Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 2023 Jan;38(1):14–25.
18. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, Ahmed I, Hofbauer L, Marcocci C, Pagotto U, Palermo A, Eriksen E, Brod M, Markova D, Smith A, Pihl S, Mourya S, Karpf DB, Shu AD. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):e372–85.
 19. Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, Makita N, Imanishi Y, Takeuchi Y, Sprague S, Shoback DM, Kohlmeier L, Rubin MR, Palermo A, Schwarz P, Gagnon C, Tsoordi E, Zhao C, Makara MA, Ominsky MS, Lai B, Ukena J, Sibley CT, Shu AD. Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial. *Adv Ther.* 2024 Jun;41(6):2500–18.

Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları

Tanım

Kronik böbrek hastalığı (KBH) 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 Daha önce “renal osteodistrofi” olarak adlandırılan bu bozukluk, günümüzde “Kronik Böbrek Hastalığı- Mineral ve Kemik Bozuklukları” (KBH-MKB) [Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)] başlığı altında değerlendirilmektedir. KBH-MKB;

1. Mineral metabolizmasındaki (kalsiyum, fosfor, PTH, FGF-23, vitamin D) bozukluklar,
2. Kemik yapısında dönüşüm, mineralizasyon, hacim ve uzunlukta anormallikler,
3. Ekstraskeletal (özellikle vasküler) kalsifikasyonlar olmak üzere üç ana bileşeni kapsar.²

18.1 Klinik Değerlendirme

Kronik böbrek hastalığında mineral ve kemik metabolizma bozukluklarının laboratuvar bulguları, böbrek hasar düzeyini ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) esas alan 5 kademeli böbrek hastalığı sınıflamasının 3. evresinden ((orta düzeyde parankim kaybı, GFR:30-59 ml/dk) itibaren belirginleşmeye başlar. Bu dönemdeki değişiklikler; hiperfosfatemi, hipokalsemi, 1,25(OH)₂D₃ yapımında azalma ve sekonder hiperparatiroidizmdir.

Kronik Böbrek Hastalığında mineral ve kemik metabolizma bozukluklarının temelinde yatan en temel patofizyolojik mekanizma sekonder hiperparatiroidizmdir. GFR'nin azalmasıyla birlikte artan fosfat yükü, FGF-23 düzeyini yükseltir; bu durum 1,25(OH)₂D₃ üretimini baskılar ve intestinal kalsiyum emilimini azaltır. Hipokalsemiye yanıt olarak paratiroid bezlerinden PTH salınımı artar. Uzamış sekonder hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerde hiperplaziye neden olur. Paratiroid bezlerde Vitamin D reseptörü, Kalsiyum-sensing reseptör ve fibroblast büyüme faktörü reseptörlerinin azalmış ekspresyonları da tabloya katkıda bulunur.³

Günümüzde **renal osteodistrofi**, KBH'nda kemik morfolojisinde ortaya çıkan patolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılmakta olup, kemik biyopsisi ile teşhis edilir ve artmış kırık riski ile ilişkilidir. Kemik biyopsisinin histomorfometrik analizi, kemik döngüsü (turnover), mineralizasyon ve hacme (völüm) dayalı olarak **TMV sınıflaması** olarak bilinen dört farklı renal osteodistrofi tipini tanımlar.⁴ **KBH'nda tanımlanan bu temel kemik hastalıkları şunlardır;**⁵

- **Osteitis fibrosa kistika:** Yüksek PTH düzeylerine bağlı kemik döngüsünün artışı ile karakterizedir. Osteoblast ve osteoklast aktivitesinde artış, kemik iliği fibrozisi tipiktir.
- **Adinamik kemik hastalığı:** Düşük kemik döngüsü ve hücresellüğün azalması ile tanımlanır. Düşük kemik döngüsü korunmuş mineralizasyon ancak osteoid birikiminin yokluğu ile karakterizedir. Kemik formasyonu da bozulmuştur. PTH'ya direnç, alüminyum toksisitesi, ileri yaş, diyabet, malnütrasyon ve gonadal disfonksiyonla ilişkilidir.
- **Osteomalazi:** Osteoidin yetersiz mineralizasyonu ile karakterizedir. Genellikle vitamin D, kalsiyum ya da fosfor eksikliğine bağlıdır.
- **Karışık üremik osteodistrofi:** Artmış kemik döngüsü ve bozulmuş mineralizasyonun birlikte görüldüğü durumdur.
- **Kemik kistleri:** Uzun dönem diyalize giren hastalarda beta-2 mikroglobulin birikimine bağlı amiloidoz ile ilişkilidir.

Osteoporoz, özellikle KBH'ı olan postmenopozal kadın ve yaşlı erkek hastalarda KBH ilişkili kemik değişikliklerine eşlik eder. KBH'nda, osteoporoz için klasik risk faktörlerine (ileri yaş, hipogonadizm, düşük beden kitle indeksi, glukokortikoid tedavisi ve fragilite kırığı öyküsü) ek olarak uzun diyaliz süresi, asidoz ve üremi gibi KBH'na spesifik risk faktörleri de kemiği etkiler. Bu nedenle, KBH'da **azalmış kemik gücü**, bir yandan **primer osteoporoz**, diğer yandan da **mineral metabolizması bozuklukları** ve **üremik ortamın yarattığı etkilerin birleşimi** sonucu ortaya çıkar.⁶ Bu kombinasyon özellikle yaşlı hastalarda kırık riskini artırır.

18.2 Klinik Bulgular

KBH-MKB'de görülen klinik bulgular hem iskelet sistemi hem de ekstraskletal yapılarla ilişkilidir.

Kemik ve eklem ağrıları: Genellikle hareketle veya ağırlık taşıma ile artar. Kalça ve bacak bölgelerinde sık görülür.

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

Kemik ağrıları, kırıklar ve komplikasyonları: Kalça kırıkları, enfeksiyon, kanama riski, başkalarına bağımlılık ve artmış mortaliteye yol açabilir.

Vertebral kırıklar: Boy kısalması, akciğer fonksiyonlarında azalma ve gastroözofageal reflüye neden olabilir.

Kaşıntı, gözlerde kanlanma, cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları: Özellikle uzun dönem hemodiyaliz uygulanan hastalarda daha sık görülür. Kalsifikasyonlar periartiküler, viseral veya vasküler olabilir.

Vasküler kalsifikasyonlar: Koroner arterlerde ve kalp kapaklarında görülebilir; bu durum kardiyovasküler riski artırır.

Viseral kalsifikasyonlar: Akciğerler, kalp, böbrekler ve iskelet kasında ortaya çıkabilir.

Kalsiflaksi: Deri, subkutan yağ dokusu ve kaslarda iskemik nekroz ile seyreden, ciddi bir komplikasyondur. Genellikle hiperfosfatemi, trombotik diyatez ve koagülasyon bozuklukları ile birlikte görülür.

Osteoporoz, hasta kırık yaşayana kadar genellikle **asemptomatiktir**. Benzer şekilde, **adinamik kemik hastalığı** olan hastalar da çoğunlukla semptom vermez. Buna karşılık, **yüksek kemik dönüşümüne sahip hastalarda** en sık karşılaşılan semptomlar kemik ağrısı ve hassasiyettir. Osteomalazide ise yaygın kemik ağrısı sık görülür.⁷

18.3 Laboratuvar Değerlendirme

KBH-MKB tanısında temel olarak **biyokimyasal testler** kullanılırken, hastalığın alt tiplerini ve ilerlemesini değerlendirmede **görüntüleme yöntemleri** ve gerektiğinde **kemik biyopsisi** yardımcı olabilir.

Tanı ve tedaviye yanıtın takibinde aşağıdaki parametrelerin düzenli ölçümü önerilir:

- Serum kalsiyum
- Serum fosfor
- Kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP)
- İntakt parathormon (iPTH)

Ölçüm sıklığı önerileri:

Parametre	KBY Evre 3	KBY Evre 4	KBY Evre 5 (Diyaliz)
Kalsiyum ve fosfor	6-12 ayda bir	3-6 ayda bir	1-3 ayda bir
PTH	Evre ilerledikçe	6-12 ayda bir	3-6 ayda bir
Alkalen fosfataz	Gerektiğinde	Yıllık veya PTH ↑	Yıllık veya PTH ↑

KBH-MKB tedavisi alan hastalarda, biyokimyasal parametrelerdeki değişimleri izlemek, tedavi etkinliğini değerlendirmek ve olası yan etkileri tespit etmek için daha sık ölçüm yapılması gerekebilir.⁸

- **PTH ve kemik spesifik alkalen fosfataz (BSAP)** düzeyleri, kemik döngüsünü değerlendirmede en yaygın kullanılan parametrelerdir. Ancak PTH ile kemik dönüşümü arasındaki korelasyon, yalnızca çok düşük veya çok yüksek değerlerde anlamlıdır.
- **Kemik spesifik ALP, Toplam ALP'ın yaklaşık %40'ıdır** ve karaciğer hastalığı yoksa kemik oluşumunu izlemek için de kullanılabilir.
- **PTH düzeyleri**, U veya J şeklinde bir ilişki ile kırık riskiyle ilişkilendirilmiştir. Yani hem çok düşük hem de çok yüksek PTH düzeyleri, kırık riskini artırabilir

Rutin olarak önerilmeyen testler:

- Prokollajen tip 1 C-terminal propeptit (P1NP)
- Tip 1 kollajen cross-linked telopeptit (CTX)
- Piridinolin / Deoksipiridinolin
- Tartrat dirençli asit fosfataz 5b (TRAP-5b)

Son yıllarda **TRAP-5b ve PINP** gibi kemik dönüşüm belirteçlerinin düşük ve yüksek dönüşümlü kemik hastalıklarını ayırt etmede faydalı olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu belirteçler için henüz yeterli standardizasyon ve klinik kılavuz önerisi bulunmamaktadır.⁹

Vitamin D düzeyleri:

Ayrıca 25 (OH) vitamin D düzeylerine bakılması ve başlangıç düzeyine ve tedaviye göre takip sıklığının belirlenmesi önerilmektedir.

18.3.1 Direkt grafiler ve ekokardiyografi

Kemik kırıkları ve şekil bozukluklarını değerlendirmek amacıyla direkt kemik grafileri çekilebilir. Özellikle şüpheli kırıkların, spinal deformitelerin ve mineralizasyon bozukluklarının değerlendirilmesinde faydalıdır.

Lateral abdominal grafi, vasküler kalsifikasyonları saptamada kolay ve düşük maliyetli bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle diyabetik veya uzun süredir diyalize giren hastalarda abdominal aort veya iliak arterlerde kalsifikasyonların varlığı, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.

Ekokardiyografi, kalp kapaklarındaki kalsifikasyonları değerlendirmek amacıyla önerilir. BT (bilgisayarlı tomografi) gibi ileri teknikler ile kıyaslandığında daha erişilebilir ve düşük risklidir. Valvüler kalsifikasyonlar kardiyovasküler morbiditeyi ön görmede değerli olabilir.

18.3.2 Kemik mineral yoğunluk ölçümü

Evre 3-5 kronik böbrek hastalarında KBH-MKB bulguları varsa ve/veya hasta osteoporoz açısından risk faktörleri taşıyorsa, tedavi kararını etkileyecekse kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümü yapılması önerilir. KDIGO 2017 kılavuzu, eğer sonuç tedaviye yön verecekse, DXA ölçümünün her evredeki KBH hastasına yapılabileceğini belirtmektedir.¹⁰

Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA), en yaygın kullanılan yöntemdir. T-skoru ≤ -2.5 olan bireylerde osteoporoz tanısı konulur. Ancak KBH'da düşük T-skoru her zaman osteoporoz anlamına gelmeyebilir. Örneğin, osteomalazi gibi mineralizasyon bozuklukları da düşük T-skoru ile seyredebilir. Bazı hastalarda T-skoru yüksek olsa da kırık riski yine de yüksek olabilir. DXA, renal osteodistrofinin alt tiplerini belirlemede faydasızdır.¹¹

18.3.3 Trabeküler kemik skoru (TBS)

DXA verilerinden elde edilen, trabeküler kemik mikromimarisini dolaylı ölçen yeni bir parametredir. KBH hastalarında TBS'nin kırık tahmininde yardımcı olabileceği düşünülmektedir, ancak kullanımına dair kanıtlar hâlâ sınırlıdır.¹¹

18.3.4 FRAX skoru

Osteoporotik kırık riskini hesaplamak için kullanılan araç, erken evre KBH hastalarında sınırlı fayda sağlayabilir; ileri evrelerde (G4-G5D) kırık riskini olduğundan az gösterebilir.¹¹

18.3.5 Kemik biyopsisi

KBH-MKB'da bazı durumlarda kemik mineral yoğunluğu veya biyokimyasal parametreler hastalığın alt tipini ayırt etmekte yetersiz kalabilir. Bu gibi klinik senaryolarda kemik biyopsisi, tanıyı netleştirmek ve tedavi kararlarını yönlendirmek için kullanılabilir.

Kemik biyopsi endikasyonları

- Açıklanamayan kemik ağrısı ve/veya minimal travma ile gelişen kırıklar.
- Dirençli, nedeni açıklanamayan hiperkalsemi durumunda; multipl miyelom, sarkoidoz, tüberküloz veya diğer granümatöz hastalıkların dışlanması amacıyla. (Bu durumda kemik iliği biyopsisi alternatif olabilir.)
- Alüminyum maruziyeti öyküsü olan veya D vitamini eksikliği, hipokalsemi, hipofosfatemi, metabolik asidoz gibi risk faktörleri bulunan hastalarda osteomalazi şüphesi varsa.
- Yüksek PTH düzeyine yönelik standart tedavilere rağmen atipik yanıt gelişen hastalarda; örneğin tedaviye rağmen yeni kırık oluşumu varsa, dinamik kemik hastalığı (AKH) veya osteomalazi (OM) ayırıcı tanısı için.

- Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan ve PTH düzeyi <800 pg/mL olup paratiroidektomi planlanan ancak semptomatik olan (kemik ağrısı, kırık) hastalarda, biyopsi ile PTH aracılı yüksek dönüşümlü kemik hastalığı varlığı doğrulanabilir.
- PTH düzeyi <100 pg/mL olan, kalsitriol veya D vitamini analogları kesilmesine rağmen kemik ağrısı devam eden hastalarda, adinamik kemik hastalığı tanısını doğrulamak amacıyla.
- Biyokimyasal parametreler arasında uyumsuzluk varsa (örneğin iPTH yüksek, ancak kemik spesifik ALP düşük), tanıyı netleştirmek için.
- Kemik biyopsisi invaziv bir işlem olduğundan rutin taramada önerilmez. Bisfosfonat tedavisi planlanan hastalarda, noninvaziv testlerle düşük döngülü kemik hastalığı dışlanabiliyorsa kemik biyopsisi genellikle gerekmez.
- Yüksek maliyet, sınırlı deneyim, hasta kabulü ve örneklem yerindeki heterojenlik, kullanımını sınırlayan başlıca nedenlerdir.
- Ancak seçilmiş olgularda tedavi yönünü belirleyici olabilir.¹²

18.4 Tedavi

18.4.1 Tedavide amaçlar

Evre 3-5 kronik böbrek hastalarında KBH-MKB tedavisi, serum fosfor, kalsiyum ve parathormon (PTH) düzeylerinin seri ölçümleri temel alınarak planlanmalıdır. Tedavideki temel hedefler:

- Hiperfosfateminin düzeltilmesi:
 - Evre 3-5'te serum fosfor düzeyinin normal aralıkta tutulması amaçlanır.
 - Diyaliz hastalarında hedef serum fosfor değeri genellikle 3.5–5.5 mg/dL'dir.
 - Kalsiyumun normal sınırlarda tutulması ve hiperkalsemiden kaçınılması:
 - Diyalizat kalsiyum konsantrasyonu genellikle 1.25–1.50 mmol/L (2.5–3.0 mEq/L) aralığında olmalıdır.
 - Hem hipokalsemi hem de hiperkalsemi, PTH düzeylerini ve kemik metabolizmasını olumsuz etkileyebilir.
- Sekonder hiperparatiroidizmin (SHPT) kontrol altına alınması:
 - SHPT'nin uzun süreli seyri, kemik deformiteleri ve vasküler kalsifikasyonlara neden olabilir.
 - Hem PTH yüksekliği hem de aşırı baskılanması istenmeyen sonuçlara yol açabilir.
- Normal kemik döngüsünün sağlanması:
 - Kemik dönüşümünün aşırı yüksek ya da düşük olması, kırık riskini artırır.
 - Bu nedenle kemik döngüsünün biyokimyasal parametreler ve klinik bulgularla denge içinde tutulması hedeflenmelidir.⁸

18.5 Hiperfosfateminin Tedavisi

Diyalize girmeyen böbrek hastalarında serum fosfat düzeyi normal aralıkta (<4.5 mg/dL) tutulmaya çalışılır. Progresif ya da persistan hiperfosfatemini tedavi endikasyonudur.

Diyaliz hastalarında ise hedef fosfat değeri 3.5-5.5 mg/dL aralığındadır. Tedaviye diyetle fosfor kısıtlanması ile başlanır, kısıtlamaya rağmen serum fosfor düzeyi >5.5 mg/dL ise fosfat bağlayıcılar eklenir.

18.5.1 Diyetle alınan fosfor

Diyetle alınan fosfor miktarı, erken evre KBH hastalarında günlük 800-1000 mg ile sınırlandırılmalıdır. Fosfor kısıtlanması genellikle ilk 2-4 ay denenmeli; eğer fosfor düzeyi hâlâ yüksekse, farmakolojik tedaviye geçilmelidir.

18.5.2 Fosfat bağlayıcılar

Diyetle yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, **fosfat bağlayıcı ajanlar** kullanılmalıdır. Evre 3-5 hastalarda yaygın şekilde kullanılır. Fosfat bağlayıcılar kalsiyum içerenler ve kalsiyum içermeyenler olarak kategorize edilirler. Uygun dozda kullanıldıklarında hepsi fosforu etkin olarak düşürürler ancak kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcılar daha sık tercih edilir.¹³

Ajan	Avantajları	Dikkat Edilmesi Gerekenler
Kalsiyum karbonat (%40 elementer Ca)	Ucuz ve etkilidir, hipokalsemiye karşı etkilidir	Hiperkalsemi, vasküler kalsifikasyon ve PTH'nın aşırı baskılanması riski
Kalsiyum asetat (%25 elementer Ca)		GIS yakınmaları
Sevelamer (Renagel)	Kalsiyum içermez, LDL kolesterolü düşürür, vasküler kalsifikasyonu azaltır	Pahalıdır, bikarbonat düzeyini düşürebilir, kalsiyum desteği gerekebilir. GIS yakınmaları
Lantanum karbonat	Etkili ve güvenli (günde 3000 mg'a kadar)	GIS yan etkiler, PTH baskılama etkisi daha düşüktür
Alüminyumlu bağlayıcılar	Etkilidir (özellikle kısa süreli kullanımda)	Alüminyum toksisitesi ve adinamik kemik hastalığı riski, sadece geçici ve dikkatli kullanım

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 içerikli 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.¹⁴

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

Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların neden olabileceği pozitif kalsiyum dengesi özellikle hiperfosfatemi varlığında arteriyel kalsifikasyon riskini artırabilir. Bu nedenle arteriyel kalsifikasyonu, adinamik kemik hastalığı ve/veya persistan olarak düşük PTH düzeyleri olan kişilerde de kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılardan kaçınılmalıdır.¹⁴

Kalsiyum-sitrat içeren preparatlar, alüminyum emilimini artırabileceği için birlikte kullanılmamalıdır.¹⁴

Diğer fosfat bağlayıcılar:

- **Sevelamer:** Poliallilamin yapısındadır. Kalsiyum düzeyini değiştirmeden fosfat bağlar. Karşılaştırmalı çalışmalar, kalsiyumlu fosfat bağlayıcılarının fosforu düşürmede sevelamere benzer etkinliğe sahip olduklarını, ancak serum kalsiyumunu daha fazla yükseltip PTH'ü daha fazla baskıladıklarını göstermiştir. Öğünlerle beraber günde üç kez 800-2400 mg dozunda kullanılır. Sevelamer hidroklorid metabolik asidoza neden olabilir, sevelamer karbonat tercih edilir.¹⁴
- **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. Öğünlerle günde üç kez 500-1000 mg dozunda kullanılır.¹⁴
- **Alüminyumlu bağlayıcılar:** Alüminyum toksisitesi ve adinamik kemik hastalığına yol açmaları nedeniyle artık tercih edilmemekle birlikte hastaların %10-20'sinde gerektiğinde kullanılır. Bu ajanlar kullanılırken, alüminyum 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.¹⁴

• Diyaliz sayısının ve süresinin arttırılması:

Evre 5 KBH'de persistan hiperfosfatemi olması durumunda, diyalizle fosfat uzaklaştırılmasının sağlanması gerekmektedir.

18.5.2 Sekonder hiperparatiroidizmin kontrolü

Diyalize girmeyen Evre 3-5 KBH'nda PTH'nın optimal düzeyi bilinmemektedir. Yükseklen ya da sürekli yüksek serum PTH düzeyleri ile karşılaşıldığında hiperfosfatemi, hipokalsemi, D vitamini eksikliği gibi düzeltilebilir faktörler varsa düzeltilmeye çalışılır. Serum 25 (OH) vitamin D düzeyinin normalleştirilmesi PTH düzeyinde orta düzeyde düşüşe neden olur.

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 hiperfosfatemi ve hipokalseminin düzeltilmesi yanında spesifik olarak parathormona etkili olan kalsitriol, D vitamini analogları ve kalsimimetikler kullanılabilir.⁸

Aktif vitamin D (Kalsitriol): Tedaviye düşük dozlarda başlanmalıdır. Oral veya intermitan intravenöz olarak uygulanabilir. 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.

Diğer D vitamini analogları:

Alfakalsidiol (one-alpha), Dokserkalsiferol, parakalsitriol, 22-oksakalsitriol: Birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir.¹⁵

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. Bu ajanlara, hiperfosfatemi kontrol edilmedikçe ve serum kalsiyum düzeyi <9.5 mg/dL olmadıkça başlanmamalıdır. Ayrıca PTH <150 mg/mL olduğunda da dinamik 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, bunu plazma kalsiyum düzeyinde düşüş ve plazma fosfat düzeyinde minör azalma takip eder. Bulantı, kusma, ishal, kas ağrısı, iştahsızlık, hipokalsemi yapabilir.

- Sinakalsetin, aktif vitamin D tedavisi ile kalsiyum, fosfor, PTH'nın kontrol altına alınamadığı durumlarda kullanılması önerilmektedir. Bu ajanlarla kombine olarak da kullanılabilir.
- Sinakalset verildiğinde haftalık olarak kalsiyum ve fosfor monitörizasyonu gerekmektedir.

- Hipokalsemi ve hiperfosfatemisi 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.
- Sinakalsetin 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 kullanılmalıdır. 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 hiperparatiroidinin 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 >10.2mg/dL olursa, tedavi durdurulmalıdır.¹⁶

Paratiroidektomi endikasyonları:

Ciddi hiperparatiroidisi olan ve medikal ve farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda paratiroidektomi uygulanabilir. Paratiroidektomi için optimal PTH düzeyi net değildir ancak PTH düzeyleri sürekli olarak >800 pg/mL olmadıkça paratiroidektomi yapılmamalıdır.

- Tedaviye karşın devam eden hiperkalsemi (serum kalsiyumu >11,5-12 mg/dl).
- Fosfat kısıtlamasına karşın Ca x P çarpımı 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.
- Asemptomatik olmasına rağmen PTH düzeyi >1000 pg/ml olup medikal tedaviye dirençli hastalar¹⁷

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 histomorfometrisi üzerine etkisiyle ilgili yeterli kanıt yoktur.

18.6 Kronik Böbrek Hastalığında Osteoporoz Tedavisi⁵

Evre 1-2 KBH'da osteoporoz ve/veya artmış kırık riski için tedavi normal popülasyondaki gibi yapılmalıdır.

Evre 3 KBH'da osteoporoz ve/veya artmış kırık riskiyle birlikte PTH'nın normal olduğu durumlarda tedavi genel popülasyondaki gibi yapılmalıdır.

Evre 3-5 KBH'da KBH-MKB'ye bağlı biyokimyasal anormallikler gelişmişse, osteoporoz ve/veya artmış fragilite kırık riskinin tedavisinde biyokimyasal anormalliklerin boyutu önemli olup, kemik biyopsisi gerekebilir.

Osteoporoz tedavisi için uygun farmakolojik ajanın seçimi kırık riski, kemik mineral dansitesi ve KBH-MKH (düşük veya yüksek döngülü kemik hastalığı) varlığına bağlıdır. Tedavi başlanmadan önce vitamin D eksikliği, hipokalsemi, hiperfosfatem ve sekonder hiperparatiroidinin tedavisi gerekir.

Bisfosfonatlar etkin ve güvenilir ajanlardır ancak böbrek fonksiyon bozukluğunda böbrekten eliminasyonları azalır. Evre 4 ve 5 KBH'da etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli kanıt olmadığından GFR<30 -35 ml/dak'nın altına düştüğünde kullanılmaları önerilmez. Ancak kırık riski çok yüksek hastalarda fayda-zarar oranı gözeticilerle azaltılmış doz ve daha kısa süreli olarak kullanımları fayda sağlayabilir (örneğin risedronat 35 mg/2 haftada bir gibi azaltılmış dozlarda ve kısa süreli (<3 yıl) kullanımı).¹⁸

Denosumab retiküloendotelial sistem tarafından elimine edildiği için GFR 35 ml/dak'nın altına düştüğünde de kullanılabilir. Diyalize giren hastalarda kırık riskini azalttığına dair kısıtlı kanıt mevcuttur. Özellikle böbrek yetmezliğinin ileri evrelerinde görülen hipokalsemi ve ilaç kesildikten sonra gelişen hızlı kemik kaybı Denosumab kullanımı ile ilgili dikkat edilmesi gerekli noktalar. Tedavi öncesinde ve sırasında 25 (OH) vitamin D ve kalsiyum replasmanı, kalsiyum düzeyinin tedaviden sonraki 2 ay boyunca sık monitörizasyonu önerilir.¹⁹

KBH'ı olan ve hormon replasman tedavisi kullanan premenopozal kadınların ve erkeklerin osteoporoz için ek farmakolojik tedavi alması gerekemeyebilir.

Anabolik ajanlar (teriparatid, abaloparatid ve romosozumab) sadece adinamik kemik hastalığı kemik biyopsisi ile gösterilmiş hastalar için kullanılmalıdır.

Teriparatidin adinamik kemik hastalığında kullanımıyla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Optimal doz rejimi net değildir. Haftada bir uygulama ile diyaliz hastalarında geçici hipotansiyon bildirilmiştir. Romosozumab ile ilgili veriler yetersizdir. Adinamik kemik hastalığında bu ajanların kullanımının etkinliği ve güvenliği ile ilgili daha büyük çalışmalara gereksinim vardır.

KBH-MKB 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).
- 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 fosfat 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).
- PTH düzeyi, normalin üst sınırının iki katından daha fazla baskılanmışsa hiperparatiroidizme yönelik tedavinin dozu azaltılmalı ya da tedavi kesilmelidir (Sınıf C).

KBH-MKB Tanısı - TEMD Önerileri

- 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).
- KBH'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).
- KBH'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. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* Jun 2006;69(11):1945-53.
2. Quinbi WY. Overview of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). In: Connor R, ed. Wolters Kluwer; 2025.
3. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* Apr 2011;6(4):913-21.
4. Moe SM. Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep.* Jun 2017;15(3):194-197.
5. Aguilar A, Gifre L, Urena-Torres P, et al. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. *Front Physiol.* 2023;14:1177829.
6. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. *Osteoporos Int.* Dec 2021;32(12):2397-2405.
7. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis.* Oct 2021;78(4):582-589.
8. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* Jul 2017;92(1):26-36.
9. Evenepoel P, Cavalier E, D'Haese PC. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. *Curr Osteoporos Rep.* Jun 2017;15(3):178-186.
10. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease 2013; Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements.* 2017;7(1):1-59.
11. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, et al. Management of fracture risk in CKD-traditional and novel approaches. *Clin Kidney J.* Mar 2023;16(3):456-472.
12. Thomas Nickolas, Quarles D. Evaluation of renal osteodystrophy. In: Connor R, ed. UpToDate. Wolters Kluwer (accessed date 01 April 2025); 2025.
13. Luo H, Feng J, Xue G, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 12 Phosphorus-Lowering Drugs in Adults with Hyperphosphatemia and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood Purif.* 2023;52(7-8):609-620.

14. Ogata H, Takeshima A, Ito H. An update on phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease patients on dialysis: a review of safety profiles. *Expert Opin Drug Saf.* Jul 2022;21(7):947-955.
15. Drueke TB. Calcimimetics versus vitamin D: what are their relative roles? *Blood Purif.* 2004;22(1):38-43.
16. Drueke TB. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al, eds. *Endotext.* 2000.
17. Darryl QL, Jessica K. Refractory hyperparathyroidism and indications for parathyroidectomy in adult patients on dialysis. In: Connor R, ed. *UpToDate.* Wolters Kluwer; 2025.
18. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res.* Oct 2013;28(10):2049-59.
19. Gopaul A, Kanagalingam T, Thain J, et al. Denosumab in chronic kidney disease: a narrative review of treatment efficacy and safety. *Archives of Osteoporosis.* 2021/07/28 2021;16(1):116.

Tanım

Plazma kalsiyum düzeyinin laboratuvarın belirttiği referans aralığının 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)

Hiperalbuminemisi olan hastalarda iyonize kalsiyum miktarı artmadan albümine bağlanan kalsiyum miktarı artarak total kalsiyum düzeyi artar bu durum psödohiperkalsemi olarak adlandırılır.

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 arttırır.¹

19.2 Hiperkalsemi Nedenleri

Hiperkalsemi artmış kemik rezorpsiyonu, aşırı gastrointestinal emilim veya kalsiyumun böbrek atılımının azalması durumunda meydana gelir. Ancak bazı bozukluklarda birden fazla mekanizma söz konusu olabilir. Primer hiperparatiroidizm (PHPT) ve maligniteler tüm hiperkalsemi vakalarının %90'ını oluşturur.

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,
Familiyal hipokalsürik 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

Granümatöz 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

Primer hiperparatiroidi: parathormon aracılı osteoklast aktivasyonu kemik rezorbsiyonuna ve böbreklerde 1.25 hidroksi D vitamini sentezini artırarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunda artış ile hiperkalsemiye neden olur. Genellikle paratiroid adenom kaynaklıdır. Kalsiyum düzeyi genelde çok yüksek değildir. İntermittan hiperkalsemi de olabilir.

Tersiyer hiperparatiroidi: ileri evre kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, 1,25-di-hidroksivitamin D'nin böbrek sentezinin azalması nedeniyle, serum kalsiyum konsantrasyonları genellikle düşük veya düşük normaldir. Uzun süreli kronik hipokalsemi, serum PTH'da kompensatuar artışlara (sekonder hiperparatiroidizm) neden olur ve zamanla paratiroid bezi hiperplazisine yol açar. İleri ve uzun süreli böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda, paratiroid hiperplazisi kademeli olarak otonomi noktasına ilerleyebilir, böylece PTH salgılanması artık yüksek serum kalsiyum konsantrasyonları tarafından bastırılamaz. Bu durum tersiyer hiperparatiroidi olarak adlandırılır.

Ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH): 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'ın 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 = (idrardaki kalsiyum / 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 hipertiroideye hiperparatiroidinin eşlik ettiğini düşündürmelidir. Hiperkalsiüri, hipertiroide sık rastlanır. Serum alkalen fosfataz düzeyi yüksek, 1,25(OH)₂D₃ ise düşüktür. Hipertiroide kalsiyumun intestinal absorpsiyonu azalmıştır, hızlı döngülü kemik hastalığına bağlı olarak osteoklastik aktivite artmıştır. Kemiğin rezorpsiyon alanı, formasyon alanına oranla daha fazladır. Hipertiroideye özgü yapılan tedavi çoğu kez hiperkalsemi için yeterlidir.⁷

2. **Feokromositoma:** Ilımlı veya ciddi hiperkalsemi görülebilir. Feokromasitoma-da 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 hiperalbüminemi-ye 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 hiperkalsemi-ye 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-Vitami 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 Vitami 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 kullanımı-na 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.

Hiperkalseminin semptomları hem hiperkalseminin derecesine hem de serum kalsiyum konsantrasyonundaki yükselmenin hızına bağlıdır. Ek olarak, semptomların ortaya çıkışında bireysel farklılıklar da vardır

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, valvüler kalp hastalıkları
Renal	Susama, polidipsi, poliüri, nokturni, 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

Plazma kalsiyum düzeyi 10.5-12.0 mg/dl arasında iken, olguların yarısından fazlası 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).

Hiperkalsemi pekçok organ ve sistemi etkilemektedir.

Renal sistem: Poliüri, polidipsi ve nokturi dışında sık tekrarlayan böbrek taşı, nefrokalsinozis ve hematüri ile karakterizedir. Hiperkalseminin kendisi; renal Na transportunu bozarak nefrojenik diabetes insipitusu (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 kıalmaya 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 >250-300 mg/gün ve/veya üriner kalsiyum klirensinin kreatinin klirensine oranının >0.02 bulunması, primer hiperparatiroidiye 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

Görüntülemelerde malignite saptanan olguların bir kısmında PTHrP düzeyi yüksek bulunabilir. Akciğer, deri, serviks, meme ve böbrek kanserlerinde PTHrP düzeyi yüksektir. 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 dozlarda 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 yapılamayan 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

Rehidratasyon tedavisi: Ciddi hiperkalsemili olguların büyük bir kısmı dehidrate-dir. Bu nedenle tedavinin esasını hastanın hidrasyonu ve intravenöz (i.v.) olarak izo-tonik tuzlu su (%0.09 NaCl) infüzyonu ile, normale getirilmesi 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 uygulan-ması 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 id-rar miktarına dikkat edilmelidir. Bu nedenle, kardiyak veya renal yetmezlikli hasta-lar sıvı replasmanı yapılırken dikkatli izlenmelidir ve gereğinde sıvı replasmanı daha yavaş uygulanmalıdır.¹

Tek başına hidrasyon tedavisi ile normokalseminin sağlanması oldukça zordur. Te-davi sırasında olguların turgor ve tonusu yanı sıra kan basıncının yakından izlenmesi gerekir.

Diüretik tedavisi: Hiperkalseminin tedavisinde etkileri sınırlıdır. Ayrıca diüretik (fu-rasemid) kullanımı ile hastada iyatrojenik dehidratasyon oluşturma riski söz konu-sudur. Bu nedenlerle hiperkalseminin tedavisinde diüretikler rutin olarak önerilme-mekle birlikte kardiyak veya renal yetmezliği olan hastalarda hidrasyon ile ortaya çıkabilecek komplikasyonların önlenmesinde kullanılabilirler.

Antiosteoklastik tedavisi: Mümkün olduğu kadar erken başlanılmalıdır.

a. Bisfosfonatlar:: Ciddi hiperkalsemide osteoklastik aktivitenin artışına bağlı ola-rak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Bisfosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe eden güçlü antirezorptif ilaçlardır.¹ Pamidronat ve zoledranik asitin maligniteye sekonder hiperkalseminin tedavisinde kullanılması endikedir.^{1,3}

Pamidronat: Güçlü, ikinci jenerasyon bisfosfonattır. Hiperkalseminin akut te-davisinde, 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 mL %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.

Zolendronik asit: Üçüncü nesil bisfosfonatlardandır. İkinci nesil bisfosfonat-lara göre daha potent antiresorptif etkisinin olması nedeniyle, hiperkalsemiyi

düzeltilmesi etkisi daha hızlı 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 toksitesi az olan bir ilaçtır. EMA tarafından malign hiperkalseminin tedavisinde kullanılması onanmıştır.¹

Böbrek yetmezliğinde doz ayarı: Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda, IV bisfosfonat kullanırken dikkatli olunmalıdır. İzotonik ile yeterli hidrasyon ve azaltılmış doz ve/veya daha yavaş infüzyon hızıyla tedavi ile (30 ila 60 dakika boyunca 2 yada 4 mg zoledronik asit, 4 saat boyunca 30 yada 45 mg pamidronat, 1 saat boyunca 2 mg ibandronat) risk en aza indirilebilir. Renal tübül toksite infüzyon hızıyla ilişkilidir.

Bisfosfonat kontrendikasyonları veya refrakter hiperkalsemi: Bisfosfonatların kontrendike olduğu hastalarda (ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu örn. kreatinin $\geq 4,5$ mg/dL yada bisfosfonat alerjisi nedeniyle) veya zoledronik aside dirençli hiperkalsemi hastalarında denosumab bir seçenektir ve kalsitonin ve izotonik hidrasyonuyla eş zamanlı olarak uygulanabilir.

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 periferik 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 zoledronik asit karşılaştırılarak yapılmış olan bir faz 3 çalışmada, denosumabın zoledronik 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}

d. 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.

e. 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 hemodiyalizin 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

Şiddetli malignite hiperkalsemisi olanlarda ($\text{Ca} > 14 \text{ mg/dL}$), yalnızca IV bisfosfonat veya denosumab değil, başlangıç tedavisi olarak kalsitonin ile IV bisfosfonat veya denosumab kombinasyonu önerilmektedir.³⁰

Paratiroid karsinomuna bağlı hiperkalsimisi olan yetişkin hastalarda kalsimimetik ile intravenöz bifosfonat veya denosumab ile tedavi önerilmektedir.³⁰

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 $> 14 \text{ mg/dL}$ olanlar acil tedavi edilmelidir (Sınıf A).
- Familial hipokalsiürik hiperkalsemide tedaviye gerek yoktur (Sınıf A).
- Ana tedavi şekli etkin sıvı replasmanıdır. Gerekli hallerde i.v. bisfosfonat kullanılabilir (Sınıf A).
- D vitamini entoksikasyonu ve granülatöz hastalıklarda steroid verilebilir.

Kaynaklar

1. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA* 2022; 328:1624.
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. Khot 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, Udelman 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.
30. Seisa MO, Nayfeh T, Hasan B, et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2023, 108, 585-591.

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. Serum Ca düzeyi bu değerlerin altında ise hipokalsemi tanısı konulur.¹

20.1 Klinik Değerlendirme

Hastalar tedavi edilmediğinde, laringospazm ve kardiyak problemlerden dolayı mortalite gelişebilir. Hipokalsemiyi değerlendirirken en önemli noktalardan biri 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}

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 hipofosfatemide birlikte ise, vitamin D eksikliği gibi çocuklarda büyüme plak anormallliği ve yeni kemikte mineralizasyon defekti (osteomalazi) ile birlikte olur. Ciddi semptomatik hipokalsemi acil bir durumdur. Hastalar tedavi edilmediğinde, laringospazm ve kardiyak problemlerden dolayı mortalite gelişebilir.

Nöromusküler belirtiler: Yorgunluk, anksiyete, hafızada zayıflama, depresyon sıklığı. 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 bu bulgular görülebilir. 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 artışını gösterir. Trousseau belirtisi, tansiyon manşonu bağlanıp, sistolik kan basıncının üzerinde bir değere

kadar şişirilip 3 dakika beklendiğinde karpal spazmın indüklenmesidir. 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, parkinsonla-parkinsonizmle ya da koreoateoik hareketlerle birliktedir. 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 yanıtsız 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 Etiyoloji

Hipokalsemi nedenleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Magnezyum yetersizliği: Magnezyum eksikliğinde paratiroid bezi fonksiyonları ve PTH salınımı geri dönüşümlü değişikliğe uğrar. İlimlı düşme PTH salınımını artırır. Ciddi magnezyum eksikliğinde (<0,8 mEq/L) ise PTH salınımı düşer. Yanıkla birlikte olmayan hipomagnezemide magnezyum replasmanı ile düzelir.

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

20.4 Laboratuvar Değerlendirme

Hipokalsemi varlığında, fosfor, PTH, 25(OH) D vitamini, kreatinin, albümin düzeyleri birlikte değerlendirilmelidir.

20.5 Hipokalseminin Ayırıcı Tanısı

Hipokalsemi diğer nedenler araştırılırken bulundu ise, serum proteinlerine bakılması ve iyonize kalsiyum değerlendirilmelidir. Hipoalbüminemide total serum kalsiyum

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 1α hidroksilasyon
Enterohepatik resirkülasyonda zayıflama	Böbrek yetmezliği
Antikonvülzan tedavi	Vitamin D bağlı raşitizm Tip 1
Hedef organ direnci	Onkogenik 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	Hiperparatiroidizmi anne
EDTA içeren kontrast madde infüzyonu	HIV enfeksiyonu
Fluor	İlaçlar
Kritik hastalıklar	Hipomagnezemi
Pankreatit	Yoğun bakım ünite hastaları
Toksik şok sendromu	

düşük, iyonize kalsiyum düzeyleri normaldir, iyonize kalsiyum doğrudan hesaplanabilir ya da hipoalbuminemisinin 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 (sitrat), rabdomiyolize neden olan travma, kemoterapi sonu tümör lizis sendromu, i.v. infüzyon ya da lavmanla fosfat verilmesi akla gelmelidir. Reversibl hipoparatiroidizm, hipomagnezemi ile sıklıkla birliktedir. 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'a direnci gösterir.³⁻⁵

20.6 Hipokalseminin Tedavisi

Amaç hiperkalsemi, hiperfosfate mi, hiperkalsiü ri, 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

20.7 Akut Hipokalsemi Tedavisi

Tetani, laringospazm, bronkospazm, karpopedal spazm ya da konvülsiyon varsa acil tedavi edilmelidir. Serum düzeltilmiş Ca düzeyinde hızlı bir düşüş (<7.5 mg/dL) olduğunda da parenteral kalsiyum tedavisi verilmelidir. Kalsiyum glukonat ya da kalsiyum klorür şeklinde iritan 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 dijital toksitesi açısından gözlenmelidir. Akut hipokalsemide aynı zamanda oral kalsiyum ve kısa etkili D vitaminine başlanmalıdır.^{1,8,9} Asemptomatik hastalarda, kronik stabil hipokalsemide veya kronik böbrek hastalığında ilk seçenek olarak intravenöz kalsiyum tedavisi önerilmemektedir.

20.8 Kronik Hipokalsemi Tedavisi

Hedef, kalsiyum düzeylerini 8.5-9.5 mg/dL civarında tutmak, idrar kalsiyum atılımının kadınlarda 250 mg/gün ve erkeklerde 300 mg/gün'ün altında olmasını sağlamaktır. Daha düşük düzeylerde, hiperfosfate miye bağlı katarakt eğilimi ortaya çıkar. Kronik hipokalsemide oral kalsiyum tuzları verilir. Kalsiyum karbonat tercih edilmelidir, %40 elementer kalsiyum içerir, en ucuzudur. Kalsiyum glukonat %9, kalsiyum laktat %13, kalsiyum sitrat %21, trikalsiyum fosfat ise %39 elementer kalsiyum içerir. Ama yeterli emilim için asidifikasyon gerekir. Aklorhidride ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eden ilaç kullanımında kalsiyum sitrat tercih

edilebilir. 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 Asemptomatik hastalarda, kronik stabil hipokalsemi ve kronik böbrek hastalığında ilk seçenek olarak intravenöz kalsiyum tedavisi önerilmemektedir.

20.9 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 başladıktan 3-6 hafta sonra serum 25(OH)D düzeyi ölçülmelidir. Eğer hedef düzeye ulaşılmamışsa 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 yükleme 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 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 ölçülememesidir. Kalsitriol ve alfa-kalsidiolün 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 ölçülmelidir. Asemptomatik hiperkalsiüri ile erken toksisite tanımlanabilir. Daha ciddi vitamin D intoksikasyonu semptomatik ve asemptomatik hiperkalsemi ile birliktedir. 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}

20.10 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 sıvı alımına dikkat edilmelidir.¹

20.11 Diğer İlaçların Etkisi

Hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum alımının azaltılması ile birlikte, sodyumdan kısıtlı diyet ve/veya tiyazid diüretik kullanımı önerilir. Tiyazid diüretikleri, distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırarak idrarla kalsiyum atılımını azaltır. Hafif hipoparatiroidisi olan hastalarda sodyum kısıtlaması ile tiyazid diüretik kullanımı serum kalsiyum düzeylerini arttırabilir. Fosfat bağlayan antiasitler serum fosfat düzeyini azaltır, renal fosfat klirensi arttıkça serum kalsiyum düzeyleri de artar.^{9,10,11,16}

Hipokalsemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hipokalsemiyi değerlendirirken en önemli noktalardan biri tanıyı doğrulamak için ölçümü tekrar etmektir (Sınıf D).
- Serum albümin düzeyi eş zamanlı değerlendirilmeli, albümin düzeyine göre düzeltilmiş Ca değeri hesaplanmalıdır (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):253-8.
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

Hipomagnezemi

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'ın 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 glukonatin (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 hipokalemi 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 artırabilir, 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.

21.7 Hipomagnezemi ve Tip 2 Diyabet İlişkisi

Son çalışmalar, hipomagnezeminin tip 2 diyabetli hastalarda sıkça görüldüğünü ve bu durumun kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Hipomagnezemi, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve mikro-vasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayabilir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda magnezyum düzeylerinin izlenmesi ve gerektiğinde takviye edilmesi önerilmektedir.⁴⁸

21.8 Hipomagnezemi ve Nörolojik Belirtiler

Hipomagnezemi, hareket bozuklukları ve diğer nörolojik semptomlarla ilişkilendirilmektedir. Erken tanı ve tedavi, bu semptomların yönetiminde kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, hipomagnezemi şüphesi olan hastalarda nörolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir.⁴⁹

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.
48. Oost LJ, Tack CJ, de Baaij JHF. Magnesium and Type 2 Diabetes Complications. *Endocrine Reviews*, 2023; 44 (3): 357-378. doi.org/10.1210/endrev/bnac028
49. Ray S, Park KW. Movement Disorders and Other Neurologic Impairment Associated With Hypomagnesemia: A Systematic Review. *Neurol Clin Pract* 2023;13(6): e200202. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200202.

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 düşünülmelidir.

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 görülür.

Magnezyum artışı, laksatif-purgatif veya antiasitler olarak verilen oral magnezyum tuzlarının büyük miktarlarının alımından veya travma, sepsis, kardiyopulmoner arrest, yanıklar veya şoklu hastalarda aşırı yumuşak doku iskemisi veya nekrozundan oluşabilir.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 üç ayrı kategoride incelenir.

Nöromusküler etkiler: Hipermağnezeminin en sık görülen belirtisidir. Artan Mg kûrar benzeri etki yaparak nöromusküler bileşkeden 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 uygunsa 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, Witkiewicz J, Chudek J, Więcek 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. Cholest 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. Mordex JP, Wacker WE. Excess magnesium. Pharmacol Rev 1977; 29:273.

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. Hipofosfatemi nedenleri**Barsaktan azalmış fosfat emilimi**

Diyetle ciddi fosfat kısıtlaması
 Fosfat bağlayıcı antiasitler
 D vitamini eksikliği veya direnci (Malabsorbsiyon, Gastrik bypass, Bariyatrik Cerrahi, Gastrektomi, Pankreas Egzokrin Yetmezlik, Siroz, Antiepileptik kullanımı, Vitamin D bağımlı Rikets Tip 1 ve Tip 2)
 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 tedavi
 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 hipofosfatemi, normal plazma serum fosfor konsantrasyonunun sağlanabilmesi için kemikten mineral mobilizasyonuna neden olur.¹

23.4 Laboratuvar Değerlendirme

Hipofosfateminin tanısı, genellikle hastanın öyküsü dikkate alındığında oldukça kolaydır. Nedenin anlaşılamadığı durumlarda ise idrarla fosfat atılımının ölçülmesi tanıya yardımcı olabilir. Fosfat atılımı 24 saatlik idrardan ölçülebildiği gibi, spot idrardan süzülen fosfatın fraksiyonel atılımının (FEPO4) hesaplanması ile de bulunabilir.⁵

FEPO4 = (idrar fosfatı × plazma kreatinini × 100) / (plazma fosfatı × 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 hücrel 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 verdiğinin göstergesidir ve gastrointestinal kayıp ile intrasellüler alana kaçışı 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

Bazı hastalarda serum fosfor konsantrasyonuna ve hipofosfatemi semptomlarının varlığına bağlı olarak fosfat replasmanına ihtiyaç duyulabilir.

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 bağı olmayan, orta derecede (1.0-2.5 mg/dl) hipofosfatemi olan hastalar, 1000 mg /gün olacak şekilde oral yolla tedavi edilir. Hafif hipofosfatemi 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 kadar 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 içinde 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. Onkogenik osteomalazisi olan hastalarda, böbrekle fosfat kaybına yol açan tümörün çıkarılması tedavi edicidir.⁶

Hipofosfatemi Tanı ve Tedavisi - TEMD Önerileri

- Hipofosfatemi 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 bağı 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 hipofosfatemi (<1.0 mg/dl) olan, entübe kritik hastalara ve ventilatöre bağı ve orta derecede (1.0-2.5 mg/dl) hipofosfatemi 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 kadar 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. Hypophosphatemic 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

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 $1,25(OH)_2 D$ 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 yanı sıra, 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
Endojen	Endojen
Hücre yıkımı (Tümör lizis sendromu, rabdomiyoliz)	Hiperglobulinemi (Waldenström makroglobulinemisi ve multipl miyelom)
Ekzojen	Hiperlipidemi
Fosfat içeren ilaçlar (Laksatifler, Fosfenitoin)	Hemoliz
Fosfatın ekstrasellüler dokuya akut olarak kayması	Hiperbilirubinemi
Laktik asidoz, ketoasidoz	Ekzojen
Renal klirensde azalma	İlaçlar (amfoterisin B, doku plazminojen aktivatörü ve heparin)
Glomeruler filtrasyon hızında azalma	
Akut ve kronik böbrek hastalığı	
Tübüler geri emilimde artış	
Hipoparatiroidi ya da psödohipoparatiroidi	
Akromegali	
Bifosfonatlar	
D vitamini toksisitesi	
Familiyal tümöral kalsinozis	
Cinacalcet	
Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptör inhibitörü	

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’inde 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

Bisfosfonatlar: Bisfosfonatlar, özellikle etidronat, hafif hiperfosfatemiye neden olabilir. Bu etki kısmen renal fosfat reabsorpsiyonunun doğrudan uyarılmasıyla sağlanır.^{16,17}

Fosfatın ekstraselüler dokuya akut olarak kayması: Nadir görülen bir durumdur. Laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz ya da ağır hiperglisemi durumlarında gözlenebilir.¹⁸⁻²⁰ 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 aşikar hale gelmekte ve hipofosfatemi dahi görülebilmektedir.²⁰

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.^{21,22}

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 rezorbsiyonunun azalmasına ve idrarla kalsiyum kaybına bağlı olarak hipokalsemi de gözlenebilir. Kalsiyum ve D vitamini (kalsitriol) tedavisi sonrasında fosfat konsantrasyonu, her zaman normal seviyelere gelme de azalır.¹

Fibroblast Büyüme Faktör Reseptör inhibitörleri

Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) normalde idrar fosfat atılımını uyararak sistemik fosfat dengesini korur. Bu nedenle FGF23 sinyal yolağının blokajı proksimal tübülde fosfat reabsorpsiyonunu artırır ve potansiyel olarak hiperfosfatemiye neden olur. Erdafitinib ve pemigatinib gibi fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) inhibitörleri ile tedavi edilen kanser hastalarının çoğunda hiperfosfatemi gelişir.^{23,24} Bu sınıf etkisi fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) sinyal yolağını inhibisyonundan kaynaklanır.

Akromegali

Akromegalili bazı hastalarda hiperfosfatemî görülebilmektedir. Bu durum, muhtemelen fosfat reabsorpsiyonunun büyüme hormonu ya da IGF-1 ile direkt olarak uyarılması ile oluşmaktadır.²⁵

Psödohiperfosfatemî: 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.²⁶⁻³²

24.3 Tedavi

Hiperfosfatemînin akut ya da kronik olması tedavi yaklaşımını değiştirmektedir.

Akut hiperfosfatemî

Semptomatik hipokalseminin eşlik ettiği ani gelişen ağır hiperfosfatemî hayatı tehdit edebilir. Eğer böbrek fonksiyonları normal ise hiperfosfatemî 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, hiperfosfatemî tedavisinde hemodiyaliz gerekli olabilir.³³

Kronik hiperfosfatemî

Kronik böbrek yetersizliği ve familyal tümöral kalsinoziste, kronik hiperfosfatemînin 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: Aluminyum 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 tercihinin etkilemektedir. Aluminyum 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. Walton RJ, Russel RG, Smith R. Changes in the renal and extrarenal handling of phosphate induced by disodium etidronate (EHDP) in man. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49:45.
17. Challa A, Noorwali AA, Bevington A, Russell RG. Cellular phosphate metabolism in patients receiving bisphosphonate therapy. *Bone* 1986; 7:255.
18. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Hyperphosphatemia in lactic acidosis. *N Engl J Med* 1977; 297:707.
19. Sternbach GL, Varon J. Severe hyperphosphatemia associated with hemorrhagic shock. *Am J Emerg Med* 1992; 10:331.
20. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1985; 79:571.
21. Murer H, Homer Smith Award. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2:1649.
22. 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.
23. Lorient Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381:338.
24. Lorient Y, Grivas P, Rosenberg JE, et al. Hyperphosphatemia Secondary to the Selective Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 inhibitor Infigratinib (BGJ398) Is Associated with Antitumor Efficacy in Fibroblast Growth Factor Receptor 3-altered Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2020; 78:916.
25. 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.
26. Larner AJ. Pseudohyperphosphatemia. *Clin Biochem* 1995; 28:391.

27. Adler SG, Laidlaw SA, Lubran MM, Kopple JD. Hyperglobulinemia may spuriously elevate measured serum inorganic phosphate levels. *Am J Kidney Dis* 1988; 11:260.
28. Leehey DJ, Daugirdas JT, Ing TS, Reid RW. Spurious hyperphosphatemia due to hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1985; 145:743.
29. 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.
30. Lane JW, Rehak NN, Hortin GL, et al. Pseudohyperphosphatemia associated with high-dose liposomal amphotericin B therapy. *Clin Chim Acta* 2008; 387:145.
31. Schiller B, Virk B, Blair M, et al. Spurious hyperphosphatemia in patients on hemodialysis with catheters. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:617.
32. 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.
33. 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 sağırliktir. Alkali fosfataz yüksekliği ve direkt grafilerdeki tipik görünüm tanı koymak için yeterlidir.¹

25.1 Epidemiyoloji

Paget hastalığı batı ülkelerinde, osteoporozdan sonra ikinci en yaygın kemik hastalığıdır. Hem erkekleri hem de kadınları etkiler ve. Klinik olarak 40 yaşından önce nadiren ortaya çıkar ve hastalığın sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artar. İnsidansı 100000 de 7-12,7 olarak bildirilmektedir. Hastalığın ortaya çıkma 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

Genetik Faktörler

Paget hastalığının sebebi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenler üzerinde durulmaktadır. Ailesinde Paget hastalığı bulunanlarda riskin 7-10 kat arttığı gözlemlenmiştir. Hastaların yaklaşık %5-40'ında pozitif bir aile öyküsü vardır.

Paget hastalığı, otozomal dominant kalıtıma neden olan sekestrasom 1 (SQSTM1) gibi genlerdeki nadir, yüksek penetrasyonlu varyantların ve osteoklast farklılaşmasını veya işlevini düzenleyen kritik proteinleri bozan ve böylece Paget hastalığı ile ilgili bozukluklara neden olan koloni uyarıcı faktör 1 (CSF1), TNF reseptör süper ailesi üyesi 11a (TNFRSF11A) ve transmembran 7 süper ailesi üyesi 4 (TM7SF4) gibi genlerdeki yaygın varyantların bir kombinasyonundan kaynaklanır. Paget hastalığına yakalanan hastaların önemli bir kısmında 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 Dahası, sporadik Paget hastalığı olan bireylerin %5'inde SQSTM1 mutasyonları vardır.⁷

Çevresel faktörler

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.

Düşük kalsiyumlu diyet ve D vitamini yetersizliğinin, osteoklastları aktive etmesi ve kemik dönüşümünü artırması ve sekonder hiperparatiroidizme neden olarak hastalığın şiddetini kötüleştirdiği düşünülmektedir.

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 Patofizyoloji

Hastalık ilk olarak, kemiğin lokalize bir bölgesinde osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artması ile dikkati çeker. Büyük bir osteoklast dalgası kemikte, ilerleyici bir osteolizise yol açar. Bunu takiben düzensiz ve aşırı bir osteoblastik aktivite artışı olur. Düzensiz ve aşırı bir kemik yapımı 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 polioyotik hastalık formlarında değişik iskelet bölgelerinde farklı hastalık evrelerine rastlanabilir. Hastalıklı bölgelerdeki kemiklerin yerini, yumuşamış ve gelişmiş, düzensiz bir kemik dokusu alır.¹¹

25.4 Histopatoloji

Paget hastalığının temel histopatolojik özelliği kemik mimarisindeki değişikliklerdir ve hastalığın 3 fazını içerir: karma, osteolitik ve osteosklerotik faz. Bu fazlar aynı anda veya ayrı ayrı ortaya çıkabilir. Osteolitik faz, düzinelerce çekirdek içeren anormal osteoklastların sayısındaki önemli artış nedeniyle rezorpsiyon alanlarına yol açar. Bunu izleyen osteoblastik fazda kemik gelişimi parçalanmış ve düzensizdir. Düzensiz şekilli kemik parçacıklarının varlığı yapboz parçaları gibi görünür ve Paget hastalığının ayırt edici özelliğidir. Bozukluk ilerledikçe osteoblastik faz baskın hale gelir ve bunun sonucunda lifli ve kaba olan aşırı kemik oluşumu meydana gelir. Kemik iliği, kalıcı sıcaklık ve ateşten sorumlu olan vaskülarize lifli doku ile dolar. Paget hastalığındaki kemikte merkezi kan damarları veya Haversian sistemleri yoktur. Osteoblastik faz azaldığında, yeni kemik zayıf mineralize olur ve yapısal bütünlükten yoksundur.

Klasik histopatolojik özellikler;

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 yapılardan fakir oluş.

25.5 Semptomlar ve Bulgular

Paget hastalığıyla ilişkili patognomonik özelliklerle kliniğe gelen hastaların çoğu genellikle asemptomatiktir. Bu rahatsızlığa sahip hastaların çoğu genellikle direk grafide tesadüfen bulunan bir bulguyla teşhis edilir. Hastalık, vakaların üçte birinde bir kemiğin etkilenmesiyle ortaya çıkar. Omurga ve pelvis genellikle etkilenir, uzun kemikler arasında ise en sık etkilenen bölge femurdur. Hastalığın klinik özelliklerinin ve komplikasyonlarının çoğunun hastalığın karakteristiği olan, kemik yeniden şekillenmesindeki anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Büyümüş kemikler iştme kaybına, kafatasının baziler invajinasyonuna, obstrüktif hidrosefali, spinal kanal stenozuna ve paraplejiye neden olabilir. 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 polioostotik 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 eğrilmeler de postür bozukluğunu artırır. Periartiküler kemiğin hastalığı sebebiyle özellikle kalçada eklem deformiteleri meydana gelebilir. Femur başları, yumuşamış pelvis içine doğru kayarak (protrusio acetabuli), kalçada fleksiyon kontraktürlerine yol açabilir. Kollardaki deformiteler günlük aktiviteleri engelleyebilir.¹⁴ Paget hastalığı ile birlikte osteoporoz ve kırıklar görülebilir. Vertebra büyümesi sonucu sinir köklerinde baskı semptomları ortaya çıkar. Medulla spinalis giderek sıkışabilir. Vertebra tutulumlarında vasküler çalma sendromları, ağrı, dizestezi, felç, radikülopati meydana gelebilir. Kraniumdaki ostiumların daralması ile kranyal sinirler baskı altında kalır (özellikle 2. ve 8. sinirler).¹⁵ Fizik muayene sırasında kafatasında büyüme dikkati çekebilir. Çene kemiklerinin tutulması ile diş etleri şişer ve enfekte olabilir. Protezler zarar görür. İmmobilizasyon durumlarında hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülür. Kafa tabanı tutulumunda platibazi meydana gelerek uzun traktuslarda hasara sebep

olabilir. Yaygın kranium 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, vertebroziler 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.

25.5.1 Paget Hastalığının Komplikasyonları

Kardiyovasküler komplikasyonlar:

Tutulan 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

Diğer sistem komplikasyonları

- Sekonder osteoartrit
- Baş dönmesi
- Sağırılık
- Dişsel maloklüzyon
- Kulak çınlaması
- Kranial sinir sıkışması
- Baziler invaginasyon
- Kauda equina sendromu
- Kırıklar
- Hashimoto tiroiditi
- Osteopetrozis
- Dupuytren kontraktürü
- Osteosarkom gelişimi

25.6 Ayırıcı Tanıda Klinik Benzerliği Olan Hastalıklar

Paget Hastalığı ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar şu şekilde sıralanabilir: Familial ekspanzil osteoliz, ekspanzil iskelet hiperplazisi, erken başlangıçlı Paget hastalığı, juvenil Paget hastalığı (idiyopatik hiperfosfatazya), herediter inklüzyon cisimli myopati, frontotemporal demans ile birlikte olan Paget hastalığı.

25.7 Tanı

Değerlendirme

Paget hastalığının teşhisine yardımcı olmak için yapılan testler şunlardır:

- Kemik sintigrafisi
- Kemik grafileri
- N-telopeptid gibi kemik yıkımının yükselmiş belirteçleri
- Yükselmiş alkali fosfataz (ALP)
- Genellikle normal serum kalsiyum ve fosfat

25.7.1 Laboratuvar

Paget Hastalığı artmış kemik döngüsü ile karakterizedir. Serumda ALP artışı, hastalığın aktivitesini gösterir ve daha sonra tedaviye cevabı takip etmek için kullanılır. Monostotik olan veya küçük kemiklerin tutulduğu vakalarda total ALP artmayabilir, fakat sadece kemik kökenli ALP artmış olabilir. Ayrıca karaciğer hastalıkları gibi total ALP'yi artırabilecek başka hastalıklar varsa, kemik ALP 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 deoksi-piridinolin çaprazbağları, tip I kollajenin karboksi terminal (CTx) ve aminoterminal (NTx) telopeptidleri artar. Tip 1 N-terminal propeptid P1NP özellikle ALP'nin yükselmediği vakalarda tanıda yardımcı olabilir. Belirteçlerdeki artışın büyüklüğü hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile orantılıdır ve daha yüksek düzeyler daha aktif hastalık anlamına gelir. Aktif monostotik hastalıkta poliestotik hastalığa oranla daha düşük ALP değerleri gözlenir. Bununla birlikte lokalize hastalığı olanlarda hafif bir yükseklik semptom ve hastalığın progresyonu ile ilişkili olabilir. "Normal" olarak adlandırılan bir serum ALP 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 Hiperürisemi yaygındır ve kemikteki yüksek dönüşümden kaynaklanır, ürik asit düzeyi her vakada ölçülmelidir. Artan kalsiyum talebine rağmen yetersiz kalsiyum nedeniyle hastaların yaklaşık %10'unda sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir.

25.7.2 Radyoloji

Direk grafi

Paget hastalığının tanısı direkt radyografik tetkik ile konulabilir. Hastalığın tipik x-ray özellikleri; osteolitik alanlar, kortikal kalınlaşma, korteks ve medulla arasındaki ayrım kaybı, trabeküler kalınlaşma, osteoskleroz, kemik genişlemesi ve kemik deformiteleridir. Hastalığın yaygınlığını anlamak için bir dizi direkt grafi çekmek-tense, kemik sintigrafisi ile tutulan tüm kemikleri saptamak daha akıllıca olur. Eğer nörolojik veya ortopedik bir komplikasyon yoksa, MRI, PET-BT veya BT gibi tetkikler-in 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 kranium tutulduğunda, osteoklastik aktivitenin artışı gösteren lokal bir radyolusent alan görülür (osteoporosis circumscripta). Genellikle oksipital ve frontal bölgelerde yer alır. Tübüler kemiklerde osteoliz, subkondral bölgelerde başlar. Alt 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' görünümü ortaya çıkar.

Kemik Sintigrafisi

Radyolojik görünümün tipik olduğu bölgelerde 99mTc kemik sintigrafilerinde uptake artışı olur. Paget lezyonlarının saptanmasında kemik sintigrafisi, direkt kemik grafilere daha sensitiftir.²² Ayrıca tüm iskeletin bir kerede taranması ve hastalığın yaygınlığının araştırılması mümkün olmaktadır. Buna karşılık kemik sintigrafisi direkt grafilere daha az spesifiktir. Bu yüzden sintigrafik tutulum bölgeleri direkt grafi ile incelenmelidir.

25.8 Tedavi

Paget hastalığı teşhisi konulan bazı hastaların tedaviye ihtiyacı olmayabilir. Bu hasta grubu şunları içerir:

- Anormal kan test sonuçları olmayan hastalar
- Hastalığın aktif belirtileri olmayan ve asemptomatik olan hastalar.

Paget hastalığı tanısı konulan ve en sık tedavi gören hastalar ise şunlardır:

- Anormal kemik defektleri olan hastalar
- Ağırılık taşıyan kemikleri etkilenen hastalar
- Kafatası deformitesi olan hastalar
- Hızla ilerleyen kemik değişikliğine dair kanıt bulunan hastalar
- Yaygın ağrı şikayeti olan hastalar

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 endikasyonu vardır; çünkü birçok semptom gerileyebilir. Bunun yanı sıra tedavi endikasyonlarının başında ağrı gelir.

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 azaltılması²⁴

25.8.1 Genel Önlemler

Kemikteki Paget hastalığının yönetimi, hekimler, ileri bakım uygulayıcıları, hemşireler, eczacılar ve diğer sağlık profesyonellerini içeren işbirlikçi, hasta merkezli bir yaklaşım gerektirir. Ekip genellikle bir romatolog veya endokrinolog, nörolog, odyolog, dahiliyeci, hemşire ve bir patoloğdan oluşur.

Hastalar, vücut mekaniği, doğru duruş ve travmadan kaçınma hakkında bilgi edinmelerinden faydalanacakları için bir fizyoterapistle yönlendirilmelidir. Hastaların zayıf kemikleri olduğundan, korumalı ağırlık taşıma ve ambulatuvar cihazlarının kullanımı konusunda eğitilmeleri gerekir. Hemşire, kırıkları önlemek için güvenli ambulasyon hakkında eğitimi güçlendirmelidir. Ayrıca morbiditeyi artırdığı için hareketsizlikten kaçınılmalıdır.

Uygun hidrasyon ve hastanın mobilizasyonu önemlidir.²⁵ Ağrıların Paget hastalığı ile mi yoksa osteoartrit 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 düşüldüğünde gabapentin ve pregabalın tedavisi gündeme gelebilir.

25.8.2 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 Üç 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 kullanımının 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 (sağırılık, ortopedik sonlanım noktaları gibi) ortaya çıkamayacağı ileri sürülmüştür. Intensif hasta grubunun %70'i daha önceden bisfosfonat ile tedavi edilmiş, bunların bazal ALP seviyeleri 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 çıkmaması 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 yararsız olduğu izlenimine kapılmamak gerekir.

25.8.2.1 Zoledronik asit

Zoledronik asit azot içeren bir bifosfonattır. 15 dakika boyunca tek bir infüzyon olarak verilir ve tekrar tedavi yıllarca gerekli olmayabilir. 2005'te yapılan randomize bir klinik çalışma, Paget hastalığının tedavisinde oral risedronat ile karşılaştırıldığında infüzyon yoluyla 5 mg zoledronik asidin etkinliğini göstermiştir. 6,5 yıla kadar süren gözlemsel uzatma çalışmalarında, zoledronik asidin, sürekli klinik remisyona yaşayan hastaların oranı açısından da risedronattan üstün olduğu gösterilmiştir. Piyasada birçok bifosfonat olmasına rağmen, 5 mg zoledronik asit infüzyonu, intravenöz tedaviye karşı bir kontrendikasyonu olmayan çoğu hastada optimum görünmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, serum ALP seviyesini hızla normalleştirme eğilimindedir ve daha eski bifosfonatlara göre daha fazla hastayı sürekli biyokimyasal remisyonda bırakır. Ağrı skorları her iki tedavide de azalmakla birlikte, genel sağlık durumunda düzelleme zoledronat ile daha iyi olmuştur. Ayrıca, hastanın geçmişte başka bifosfonatlar kullanması veya bunlara direnç geliştirmesi durumunda, serum ALP düzeyinin normale döndürülmesinde daha etkili olma eğilimindedir.³¹ 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 ALP giderek lineer artış göstermektedir. Bu yüzden zoledronat, Paget hastalığı tedavisinde ilk seçenek olmalıdır. Aminobisfosfonatlarla, özellikle de zoledronat ile çene osteonekrozu görülebileceği- ni akılda tutmak gerekir.³⁴

25.8.3 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 enjeksiyon yerinde ağrıya yol açabilir. Vakaların %20'sinde tedavi sırasında kalsitonine cevapsızlık gelişmektedir. Kalsitonin, sadece bisfosfonat kullanımının kontrendike olduğu veya bisfosfonatlara cevapsızlık görüldüğü durumlarda kullanılmalıdır.³⁵

25.8.4 Denosumab

Denosumab, RANKL'ye bağlanarak osteoklast aktivitesini inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. Denosumab, anormal osteoklast aktivitesi ile karakterize bir başka hastalık olan osteoporozun tedavisinde oldukça etkilidir. Denosumab başlangıçta osteoporoz tedavisi için onaylanmış olsa da, RANKL inhibisyonu yoluyla kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu Paget hastalığının tedavisinde potansiyel olarak etkili olabilir. Ancak, denosumab'ın bu hasta grubunun tedavisindeki etkinliği henüz kanıtla Bu vaka raporları, denosumab tedavisinin neredeyse tüm sintigrafik aktiviteyi azalttığı gösterilen bifosfonat tedavisi kadar etkili olmadığını düşündürmektedir. Dikkat çekici olarak, bildirilen vakaların ikisi de daha önceden kalsitonin veya bifosfonatlar kullanmıştı ve bu da sonraki denosumab tedavisinin etkisini güçlendirmiş olabilir.

Ek olarak, denosumab, osteoprotegerin eksikliğine yol açan nadir görülen kalıtsal bir fonksiyon kaybı değişikliği olan juvenil Paget hastalığında (JPH) deneysel olarak denenmiştir. Patogenez farklı olsa da, yetişkinlerde hem JPH hem de Paget hastalığı benzer klinik fenotiplere sahiptir. 7, 35 ve 67 yaşındaki bireylerde iki vaka raporu, 1 ila 6 ay aralığında uygulanan düşük doz denosumab'ın JPH'li hastalarda tam biyokimyasal remisyon ve kemik ağrısının hafifletilmesinde başarılı olduğunu göstermiştir. Ancak, iskelet dışı komplikasyonlar üzerindeki etkisi henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.³⁶

TEMD Görüşü

- Günümüzde Paget Hastalığının tedavisinde ilk seçenek, eğer bilinen bir kontrendikasyonu 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.
- 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.

25.8.5 Tedavi Stratejisi

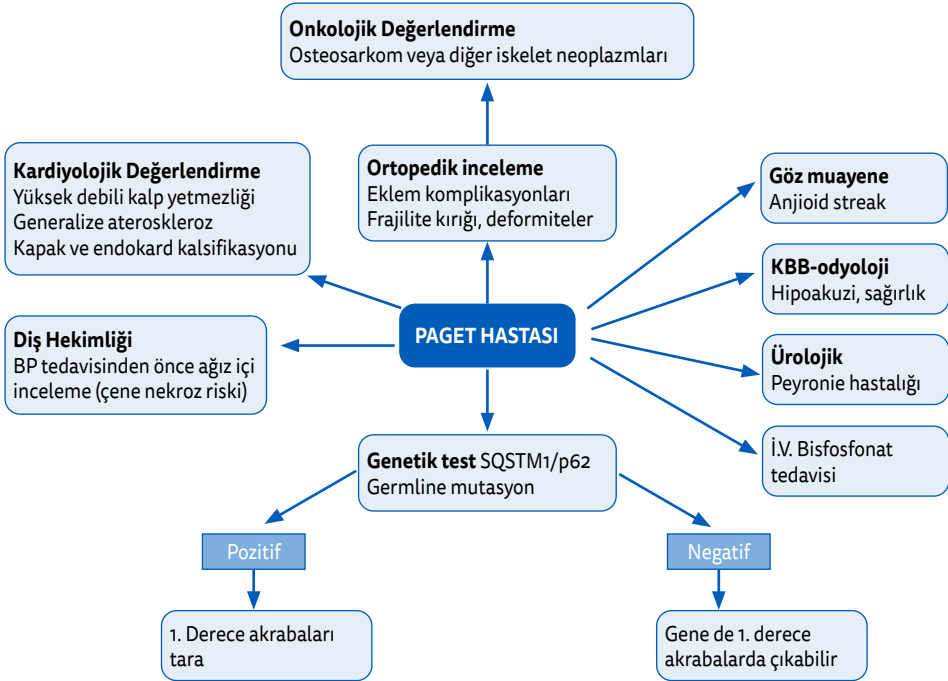
Asemptomatik, fakat aktif Paget hastalığında ilerde çıkabilecek komplikasyonları önleyebilmek için tedavi endikasyonu vardır. Ağırılık taşıyan kemiklerde, eklem ya da yakın bölgelerdeki lezyonlarda ve kranium tutulumu olduğunda tedavi yapılması konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Bilhassa bu durumdaki genç hastaların tedavi edilmesi zorunludur. Asemptomatik vakalarda lezyonun yeri ve hastalığın aktivitesi dikkate alınarak, tedavi indikasyonu konulabilir. Özellikle alkali fosfatazın 2 kat fazla arttığı olgular, asemptomatik 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 düzelmeye 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 bisfosfonat uygulanması yararlı olmamıştır. Ancak semptomatik olgularda örneğin amansız kemik ağrıları, spinal stenoz geliştiği zaman bisfosfonat uygulaması daha yararlı olmaktadır.

25.8.6 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 seyretilmektedir. Kemiklerin kaynamaması, protez gevşemesi, aşırı kanama gibi durumlarla

karşılaşma olasılığı daha yüksektir. Bu gibi sebeplerle koruyucu bisfosfonat tedavisi önerilmektedir. Spinal stenoza 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.

Paget hastalığı teşhisi konmuş ve osteosarkoma dönüşmüş hastalarda da cerrahi tedavi gerekmektedir. Osteosarkom teşhisi konmuş hastaların çoğuna genellikle etkilenen uzvun kesilmesi gibi palyatif seçenekler sunulur. Daha genç hastalara ise genellikle tümörü geniş kenarlarla çıkararak uzvu kurtarabilecekleri bir cerrahi prosedür sunulur. Bu, birden fazla eşlik eden hastalığı ve risk faktörü olan yaşlı bir hasta için uygulanabilir bir alternatif olmayabilir. Hastalarda ayrıca ağrıyı hafifletmek için radyasyon ve iç fiksasyon gerektiren patolojik kırıklar gelişebilir. Kemoterapi, sarkom teşhisi konmuş hastalar için etkisiz bir seçenektir. Bu hasta grubunda cerrahi başarısızlık oranlarının yüksek olduğunu belirtmek önemlidir. Genellikle revizyon cerrahisi gerekmektedir.



TEMED Görüşü

- Paget hastalığının tanımlanmasının üzerinden 100 yıl geçtikten sonra artık tam tedavisi mümkün hale gelmiştir (paraplejinin dahi tedavi ile düzelebilmesi).
- Günümüzde ağırlık taşıyan kemiklerde, eklem yakın bölgelerdeki lezyonlarda ve kranium 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.
- Kranium 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 eklem 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, ortalamanın da altına baskılanması gerekir.
- 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.

25.9 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 ALP 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-Bengoa 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, LeuLens 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, Leonardis 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.bone.2010.09.002
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.
36. Grasemann C, Schündeln MM, Hövel M, Schweiger B, Bergmann C, Herrmann R, Wiczorek D, Zabel B, Wieland R, Hauffa BP. Effects of RANK-ligand antibody (denosumab) treatment on bone turnover markers in a girl with juvenile Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug;98(8):3121-6. doi: 10.1210/jc.2013-1143. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23788687.

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 (CLCN-7) bozukluk mevcuttur. CLCN-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 ile +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 kreatinin kinaz BB düzeylerinde artış görülebilir.⁴

26.2.2 Tanı

Kemik grafilerindeki görünümler 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 ölümle 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 başvuruabilirler.

Bazı mutasyonlar (OSTM1, CLCN7 gibi) gelişme geriliği, nöbet, hipotoni ve primer retinal atrofiye yol açabilmektedir. Tanıda elektroensefalografi (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 grafilinde 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 grafiyle konur, genetik test ile doğrulanabilir. Kemik grafipleri 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 magnetik rezonans görüntüleme (MRG) 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, hidrocefali ve vasküler anormallikleri gösterebilmek için tanı sırasında bazal beyin MRG istenmesi önerilir. Kraniyal sinir tutulumu saptanırsa bilgisayarlı tomografi de istenebilir. Optik sinir kompresyonu osteopetrozisin tüm formlarında sık görülür, başlangıçta ve 6 ayda bir göz muayenesi önerilir.¹²

Dual-energy X-ray absorptiometry (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 kappa-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 kreatinin kinaz 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.

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 etkilendir, ve otozomal dominanttır. Kemikğin kollajen dışı matrisini oluşturun proteinlerde etkilenecek 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 İmpertecta 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 - COL1A1 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 gri	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 (PP1B)	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 zengin 1; PP1B: peptidil prolin izomeraz B; SERPINH1: serpin peptidaz inhibitör 1; FKBP10: FK506-bağlayıcı protein 10. SP7: Sp7 transkripsiyon faktörü; BMP1: kemik morfogenezik 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 tipleri 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 oluşturmayan 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 tip 1 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 hiperkalsiüri, 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 düşünülmelidir.

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

Sklerostin ve TGF- β 'ye karşı antikolar osteoblastları kemik matrisi üretimini teşvik eder. Sklerostin inhibitörü olan Romasozumab'ın etkin olduğunu gösteren bir vaka sunumu dışında çocuk ve ergenlerde kullanımı ile ilgili faz 3 çalışma devam etmektedir. Sklerostin inhibitörü olan Setrusumab'ın da hem çocuk hem de erişkinlerde faz çalışması devam etmektedir.¹³ TGF-beta nötralize edici bir antikor olan Fresolimumab, OI tip IV'lü yetişkinlerde lomber omurga kemik mineral yoğunluğunda artışlar göstermiştir.¹⁴

Osteogenezis İmperfekta 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, Dagleish 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
13. Liu W, Nicol L, Orwoll E. Current and Developing Pharmacologic Agents for Improving Skeletal Health in Adults with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2024 Dec;115(6):805-811
14. Song IW, Nagamani SC, Nguyen D, et al. Targeting TGF- β for treatment of osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2022Apr 1;132(7):e152571.

Tanım

X' e bağlı hipofosfatemi (XLH) nadir görülen, hereditör ve progresif bir kemik metabolizma hastalığıdır. Yaklaşık 20 000 canlı doğumda 1 görülür. Tüm hipofosfatemilerin %80' ini 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 seyrinde farklılık gösterilememiştir.^{1,2,3}

FGF23'ün, XLH fosfat atılımında artıştan ve hipofosfatemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir ancak XLH'nin tüm fenotipik özelliklerinden de sorumlu olmayaabilir. Entezopati ve diş anormallikleri gibi diğer bazı klinik belirtilerinde de FGF23 dışındaki mekanizmalar aracılık ediyor olabilir.

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. Periodontal osteomalasi ve sement kaybı bildirilmiştir.

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}

28.3 Çocukluktan Erişkinliğe Geçiş Sürecinin Yönetimi

Hipofosfatemik raşitizmde çocukluk döneminden erişkinliğe geçiş, uzun dönemli bir bakım sürecinin sürekliliğini sağlamak açısından önemlidir. Bu süreçte, farklı

Tablo 1. Hipofosfatemî nedenleri

Barsaktan azalmış fosfat emilimi
• Diyetle ciddi fosfat kısıtlaması • Fosfat emiliminin inhibisyonu (fosfat bağlayıcılar, antiasitler, niasin) • D vitamini eksikliği veya direnci • Kronik diyare, steatore
Ekstraselüler alandan intraselüler 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
• 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 alkolizm) • 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

modeller uygulanabilmektedir. Geçiş planlaması erken yaşlardan itibaren yapılandırılmaktadır. 'XLH'li bireylerin erişkin polikliniklerine devredilirken standart izlem bilgilerinin oluşturulması, tedavi sürecinin doğru yönetilmesi ve komplikasyonların belirlenebilmesi için standart takip formlarının oluşturulması önemlidir.⁵

28.4 Laboratuvar

Hipofosfatemi ve beraberinde fosfatüri en önemli bulgularındandır. Hastalarda serum fosfor konsantrasyonu düşük, buna rağmen tübüler maksimal fosfor reabsorpsiyonu (TmP/GFR) azalmıştır. Tedavi almayan hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonu normal, PTH normal veya hafif yüksek bulunabilir. ALP yüksek (bazen normal), 25 OH D konsantrasyonu normal, 1,25 hidroksivitamin D konsantrasyonu normal veya 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}

28.5 Tanı

Ayrırcı tanıda diğer hipofosfatemi nedenleri akla gelmelidir (*Bakınız: 23. Bölüm*).

Hipofosfatemik riketsli hastaların çocukları raşitizm bulguları ve komplikasyonlar gelişmeden taranmalıdır. Bebeklerde XLH düşündürecek biyokimyasal bulgular varsa 2-3 aylık iken taranmalıdır. Taramada serum fosforu, alkalin fosfataz ölçülür ve gerekli vakalarda renal fosfat ekskresyonu hesaplanır.

Ailesinde X' e bağlı hipofosfatemi öyküsü var olan çocukta düşük fosfor, yüksek alkalin 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 hipofosfatemî şüphesi olan ancak ailesinde tanı koyulmuş 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

28.6 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' li hastalarda oral fosfat ve kalsitriol tedavisi uygulanır.

28.7 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.

28.7.1 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 hazırlanabilir.

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. Fosforun intestinal sistemden emilimini azaltabileceği için fosfat preparatları süt ve süt ürünleri

gibi kalsiyum içeriği yüksek gıdalarla veya kalsiyum preparatları ile birlikte alınmalıdır. Dental problemlere yatkınlık nedeniyle glukoz bazlı tatlandırıcılar içeren oral fosfat preparatları dikkatli kullanılmalıdır.^{1,4}

28.7.2 Kalsitriol tedavisi

Aktif D vitamini 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.

28.7.3 D Vitamini tedavisi

Hastalarda D vitamini eksikliği varsa ve hastanın biyokimyasal parametreleri uygun ise küçük dozlarda kolekalsiferol veya ergokalsiferol ile D vitamini 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 etkili ve güvenli olan dozda toksisite gelişebilir, hiperkalsemi ve hiperfosfatemi 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 hiperkalsiüriinin 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}

28.8 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 raşitizm bulguları düzelir.

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 kırıklar olan hastalarda, konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veya yanıtızlık olan hastalarda veya hastalarda konvansiyonel tedaviyle ilişkili komplikasyon meydana geldiğinde burosumab tedavisi düşünülebilir.^{1,4}

Yetişkin XLH'de tedavi her 4 haftada bir 1 mg/kg (en yakın 10 mg'a yuvarlanarak) dozla başlatılır ve maksimum doz 90 mg'dır. Burosumab tedavisi sırasında, tedavinin etkinliğini değerlendirmek, doz ayarlaması yapmak ve aşırı tedaviyi önlemek için açlık serum fosfor düzeyleri izlenmelidir. Tedavide, açlık serum fosfor seviyelerinin yaş için normal aralığın alt sınırında tutulması hedeflenir.¹

Burosumabın 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 tedavisinde en erken 4 haftada bir doz değişikliği yapılmalıdır.^{1,4}

Semptomatik XLH' li erişkinlerin dahil edildiği 24 haftalık randomize çalışmada burosumab kırık iyileşmesinde plaseboya göre daha etkili bulunmuş, bu etkisinin 48. haftaya dek devam ettiği gösterilmiştir (%43 ve %8). Açık etiketli uzatma çalışmasında 96. haftada 6 dakika yürüme testinde iyileşme, iskelet sağlamlığında artış ve semptomlarda iyileşme gösterilmiştir. Burosumab alanların % 85' inde 3.5

yıllık takip boyunca serum fosforu ve kemik metabolizma biyobelirteçleri normal düzeylere gelmiş, bu arada istenmeyen bir etki bildirilmemiştir.¹⁰

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}

Böbrek fonksiyonu kısıtlanan (eGFR <60 ml/dak) hastalarda serum fosfat seviyesi çok yakından izlenmelidir (1).

Maliyet ve uzun dönem verilerin kısıtlılığı göz önünde bulundurularak, Burosumab kullanımı hâlihazırda ağır hastalığı olan veya hafif-orta şiddette hastalığı olup konvansiyonel tedavi denemesine rağmen başarısızlık gösteren hastalarda iyi bir seçenektir (1).

Burosumab tedavisi almaktayken erişkin kliniğine geçirilen hastaların zirve kemik kitlesine ulaşmaları için mevcut tedavilerine 3. dekadın ortalarına dek devam etmeleri tavsiye edilmektedir. Ancak bu tedaviye erişemeyen veya komplikasyon gelişen vakalarda konvansiyonel tedavi sürdürülmelidir (1).

28.9 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.^{11,12} Renal kalsifikasyonlar primer olarak tübüllerde lokalize olur, sıklıkla da kalsiyum fosfattan oluşur.¹³ Nefrokalsinozisin derecesi fosfatın dozu ile pozitif korelasyon gösterir. Nefrokalsinoz zaman zaman serum kreatinin artışına sebep olabilir ama tedaviye ara verilmesi ile geriler.¹¹ Eski yıllarda yüksek dozlarda kullanılan D vitamini nefrokalsinozu artırarak böbrek fonksiyonlarında kayba neden olabilmekteydi. Günümüzde küçük dozlarda uygulanan fosfor ve kalsitriol tedavisi ile bu komplikasyon daha az ve hafif görülmektedir.

Nefrokalsinoz gelişiminde aralıklı olarak gelişen hiperkalsemi ve hiperkalsiüri rol aldığı düşünülmektedir. Kalsitriol dozunun fazla olması veya oral fosfat suplementasyonuna kompiansın 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 tedaviye bir tiyazid diüretik ve/veya amilorid eklenerek nefrokalsinozun progresyonunu yavaşlatılabilir.¹⁴ 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. Hipofosfatemîye rağmen bu hastalarda PTH sekresyonunda artış vardır. Fosfat replasman tedavisi ile serum fosfor konsantrasyonunda az bir artış sağlanır iken PTH sekresyonundaki artış daha fazladır. 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' nın 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.^{15,16,17}

28.10 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. Tekrarlayıcı baş ağrısı, kognitif fonksiyonlarda azalma veya nörolojik belirti varsa funduskopi 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 hipofosfatemî varlığında akla gelmelidir.
- Hipofosfatemik riketsli çocuk hastaların geçiş polikliniklerinde erişkin polikliniklerine devredilmesi, uzun dönemli bir bakım sürecinin sürekliliğini sağlamak açısından önemlidir.
- Asemptomatik erişkin hastaların tedavisi gerekmez.
- Semptomatik hastalarda fosfat replasmanı, aktif D vitamini (kalsitriol, alfa kalsidiol) önerilir. Bu tedaviler sırasında en önemli komplikasyon hiperparatioidi ve nefrokalsinozistir (Sınıf B).
- Tedavi altındaki hastaların serum kalsiyum, fosfor, kreatinin, alkale fosfataz, PTH, 25OHD düzeyleri ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı monitorize edilmelidir.
- İleri derecede semptomatik bireylerde Burosumab düşünülebilir (Sınıf D).

Kaynaklar

1. Haffner D, Emma F, Seefried L, Högl W, Javaid KM, Bockenhauer D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. *Nat Rev Nephrol*. 2025 Feb 4. doi: 10.1038/s41581-025-00939-0.
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 Entesopathy and Dental Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3625.
9. Lamb YN. Burosumab: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78:707.
10. Long-term Burosumab Administration Is Safe and Effective in Adults With X-linked Hypophosphatemia. Weber TJ, Imel EA, Carpenter TO, Peacock M, Portale AA, Hetzer J, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;108(1):155.

11. Verge CF, Lam A, Simpson JM, et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991; 325:1843.
12. Seikaly M, Browne R, Baum M. Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 1996; 97:91.
13. 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.
14. Seikaly MG, Baum M. Thiazide diuretics arrest the progression of nephrocalcinosis in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 2001; 108:E6.
15. Knudtzon J, Halse J, Monn E, et al. Autonomous hyperparathyroidism in X-linked hypophosphataemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42:199.
16. 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.
17. Alon US, Jarka D, Monachino PJ, et al. Cinacalcet as an alternative to phosphate therapy in X-linked hypophosphataemic rickets. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87:114.

Tanım

Alkalen 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 alkalen fosfataz düzeyi düşüklüğü ile karakterizedir.¹

29.1 Genel Bilgiler

Alkalen 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 alkalen 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 yenidoğan 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 Hipofosfatazyanın klinik formları ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.³⁻⁵

Tablo 1. Hipofosfatazyanın klinik formları ve karakteristik özellikleri³⁻⁵

Perinatal Hipofosfatazya • Kilo alamama • İritabilite • Tiz sesle ağlama • Periyodik apne • Miyelofitizik anemi • İntrakranyal hemoraji • Konvülsiyonlar • Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi • Nefrokalsinozis ve böbrek hasarı	• Kranyosinostozis • İntrakranyal hipertansiyon • Kronik tekrarlayıcı osteomiyelit • Sağırılık • Büyüme hormonu eksikliği • Hiperprostaglandinizm
Benign Prenatal Form • Çok nadir • Prenatal başlangıç • Spontan iyileşme • İleri dönemde bulguların tekrar belirginleşmesi	Erişkin Hipofosfatazya • 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 • Baş ağrısı • Uyku bozuklukları • Depresyon • Anksiyete bozukluğu • Nöropati • İşitme kaybı • Vertigo
İnfanıl Hipofosfatazya • Kranyosinostozis • İntrakranyal hipertansiyon • Papilla ödemi • Plagiosefali • Geniş, kapanması geciken fontanel • Metafiz anomalileri • Çok kırılmalı kemikler • Proptozis • Hafif hipertelorizm • Brakisefali • Pnömoni • Konvülsiyonlar	Odontohipofosfatazya • Alveolar kemik • Diş sürme • Diş sementi • Diş minesini • Dentin-pulpa kompleksi • Diş anatomisini ilgilendiren sorunlar
Juvenil hipofosfatazya • 3 yaş öncesi diş kaybı • Boy kısalığı • Raşitizm • İskelet deformiteleri • Eğri bacaklar • Dolikosefali • Dövmüş bakır manzarası • Metafizlerde genişleme • Proptozis	

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 yanlışlıkla 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 tanısal 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}

Kalıcı hipofosfazemisi olup yeni nesil genetik tarama testi ve kopya sayısı varyantları gibi incelemelerin sonucu negatif geldiğinde delesyon ve duplikasyonları araştırmak için MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) testi uygulanabilir.⁷

29.3.4 Önerilen Tanı Kriterleri

Hipofosfazyanın tanısı ve yönetimi konusunda Avrupa ve Kuzey Amerika'dan deneyimli uzmanların oluşturduğu uluslararası çalışma grubunun, klinik, laboratuvar, radyolojik ve genetik özellikleri temel alarak önerdiği tanı kriterleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu önerilere göre 2 majör ya da 1 majör ve 2 minör kriterin varlığı tanı koydurucudur.⁸

Tablo 2. Hipofosfatazya için önerilen tanı kriterleri⁸

Erişkinler için	Çocuklar için
<i>Majör</i>	<i>Majör</i>
Patojenik/olası patojenik ALPL gen varyantı	Patojenik/olası patojenik ALPL gen varyantı
Doğal substratların artışı	Doğal substratların artışı
Atipik femur kırıkları (psödofraktürler)	Süt dişlerinin travmatik olmayan erken kaybı
Tekrarlayan metatars kırıkları	Radyografilerde raşitizm varlığı
<i>Minör</i>	<i>Minör</i>
Zor iyileşen kırıklar	Boy kısalığı veya lineer büyümede gecikme
Kronik kas-iskelet sistemi ağrısı	Motor gelişimde gecikme
Erken atravmatik diş kaybı	Kranyosinostozis
Kondrokalsinozis	Nefrokalsinozis
Nefrokalsinozis	B6 cevaplı nöbetler
İki majör ya da 1 majör ve 2 minör kriterin varlığı tanı koydurucudur	

29.4 Ayırıcı Tanı

Hipofosfatazya kalıcı alkalin fosfataz düşüklüğü (hipofosfazemi) ile karakterizedir. Bununla birlikte hipofosfazemiye yol açan pek çok sebep vardır. Bu sebepler Tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.^{3,7}

Tablo 3. Hipofosfazemi sebepleri^{3,7}

Hemoliz	Masif transfüzyon
Test tüpünde EDTA, sitrat varlığı	Pernisöz ya da ağır anemi
Test tüpünde oksalat varlığı	Multipl miyelom
Uygun olmayan referans aralığı	Miyeloproliferatif hastalıklar
Ciddi hastalıklar	Osteogenesis imperfekta, Tip II
Majör cerrahi ya da travma	Kleidokranyal displazi
Klofibrat kullanımı	Akondroplazi
Antirezorptif tedavi	Süt-alkali sendromu
D vitamini intoksikasyonu	Radyoaktif ağır metaller
Kemoterapi	Açlık
Hipofosfazemi	C vitamini eksikliği
Cushing sendromu	Zn, Mg ya da Cu eksikliği
Hipotiroidi	B6, B12 ve folat eksikliği
Hipoparatiroidi	Çölyak hastalığı
ROD ve adinamik kemik hastalığı	Wilson hastalığı
Büyüme-gelişme gecikmesi	Hemokromatozis
Kısaltmalar: EDTA Etilendiamintetraasetik asit, ROD renal osteodistrofi	

29.5 Tedavi

Ağır klinik formlarda solunum desteği gerekebilir. Nöroşirurjik 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 hidroksiapatit 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 antikorları

Tedavide monoklonal antisklerostin antikorları 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.⁹

Hipofosfatazya hastalarında kullanılmak üzere 2004 yılında ENB-0040, şimdi ki 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 oranı ise %27'den %84'lere yükselmiştir.⁹ İyileşmeyen, cerrahi tedavi gerektiren kırıklarda çok iyi sonuçlar alınabilmektedir.¹⁰

Tedavi amacıyla önerilen doz haftada 3 kez 2 mg/kg vücut ağırlığı ya da haftada 6 kez 1 mg/kg vücut ağırlığı şeklindedir. ERT sonrası yeterli cevap alınamayan ağır vakalarda dozun 9 mg/kg/hafta (3 mg/kg/doz, haftada 3 kez) olacak şekilde artırılması

denenebilir.⁷ ERT kullanım önerileri Tablo 4'te ayrıntılı olarak belirtilmiştir.⁹ 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 4. Hipofosfatazyada enzim replasman tedavisi kullanım önerileri⁹

<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 5'te gösterilmiştir.⁹ Uzun süreli kullanımına ait veriler ışığında oldukça güvenli bir tedavi olduğu bildirilmiştir.¹¹ Bununla birlikte hastaların yakın takibi gerekmektedir.¹² 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.¹³

Tablo 5. Enzim replasman tedavisinin yan etkileri⁹

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
- Baş ağrısı
- 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 hipofosfatazemi olan hastalarda hipofosfatazya mutlaka akla getirilmeli ve gerekli incelemeler tamamlanarak ayırıcı tanı yapılmalıdır.^{3,7} 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 akla getirilmelidir.
- Ayırıcı tanıya giren ve hipofosfatazemiye 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 hipofosfatazya hastalarında bifosfonat tedavisinden kaçınılmalıdır (Sınıf D).
- Stres kırıklarının, psödofraktürlerin iyileşmesini sağlamak amacıyla teriparatid tedavisinden faydalanılabilir (Sınıf D).
- ERT erişkin hipofosfatazya 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-Kinjo N, Hasegawa T, Oda K. Molecular and cellular basis of hypophosphatasia. *J Oral Biosci*. 2019;61(3):141-8.
7. Cárdenas-Aguilera JG, González-López V, Zarante-Bahamón AM, Prieto-Rivera JC, Baquero-Rodríguez R, Chacón-Acevedo KR, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypophosphatasia. *Endocrine*. 2025;87(2):400-419.
8. Khan AA, Brandi ML, Rush ET, Ali DS, Al-Alwani H, Almonaei K, et al. Hypophosphatasia diagnosis: current state of the art and proposed diagnostic criteria for children and adults. *Osteoporos Int*. 2024;35(3):431-8. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2024;35(5):933-4.
9. Bianchi ML, Vai S. Therapeutic enzymes: Function and clinical implications, Springer Nature, 2019 pp 201-32.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

Hiperostosis Frontalis Interna

Tanım

Hiperostosis frontalis interna (HFI), 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. HFI'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 HFI saptanabilmektedir. HFI prevalansı ile ilgili net bir bilgiye sahip olmak güçtür. Otopsi serilerinde ya da radyolojik görüntülemelerin retrospektif analizinde HFI prevalansının %5-12 arasında olduğu düşünülmektedir. Yaşla birlikte sıklığı artar ve >80 yaşındaki kişilerde HFI sıklığı %44.2 gibi yüksek değerlere ulaşabilmektedir.² Japonya'da yapılan bir çalışmada HFI sıklığının çok daha düşük (%0.13) olduğu bildirilmiştir.³

HFI, 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 HFI ile ilgili çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır.

30.2 Etiyopatogenez

Yayınlanan vaka raporları ve çalışmalardan elde edilen sonuçlar, obeziteli, postmenopozal kadınlarda HFI'nin daha fazla saptandığını göstermiştir.^{1,3,5-7} Ayrıca oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi veya meme kanseri olan kişilerde de HFI 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 aldığı 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 (erkeklerde)
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 parietal kemiğin iç tabularında kalınlaşmayı tanımlar.
- Nebula Frontalis: Frontal kemikte daha düz uniform kalınlaşma.

HersHKovitz 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 etiopatogenezi 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-sagittal sinüs hizasını posteriorda middle menengial 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

Akromegali veya prolaktinoma hastalarının ve kontrol grubunun incelendiği retrospektif bir çalışmada, hiperostosis frontalis interna saptanan ve saptanmayan akromegali hastalarında büyüme hormonu, IGF-1 ve IGF-1 indeksinin benzer olduğu saptanmıştır.¹³ Bu çalışmada aşırı büyüme hormonu salgısının etiopatogeneizde rol oynamadığı öne sürülmüştür. Akromegalili hastaların incelendiği güncel bir çalışmada, akromegali hastalarında HFİ'nin sık olduğu gösterilmiştir.¹⁴ HFİ veya frontal kemik kalınlığının akromegali hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğu bulunmuştur.

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 konulmuştur.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. Direkt 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	Periostta 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 osteoliz izlenir. Osteolitik alanlar kabarcıklar şeklinde görülür.
Van Buchem Hastalığı (Kortikal Hiperostosis Generalizata)	Kalvarium, kafa kaidesi, mandibula, klavikülalar ve kostaalarda osteoskleroz olduğu endosteal hiperostosis 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

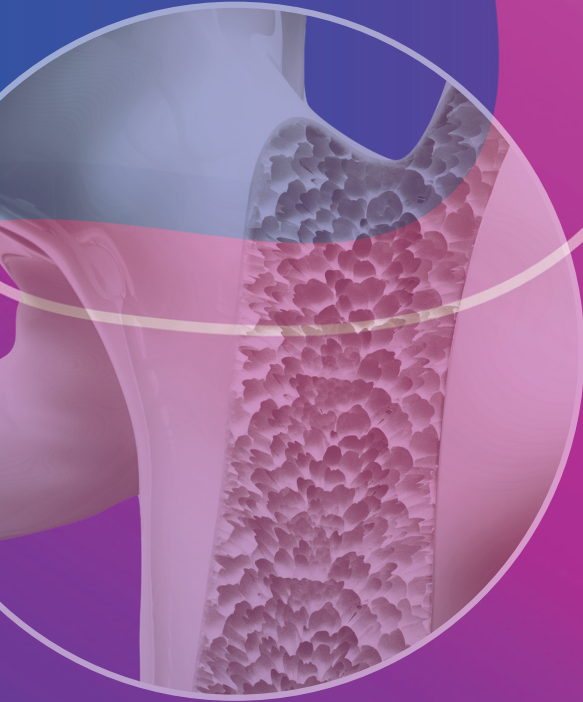
TEMD Önerileri

- 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.
13. Mutlu U, Telci Caklili O, Barburoglu M, and Yarman S. Frequency of hyperostosis frontalis interna in patients with active acromegaly: is there a possible role of GH excess or hyperprolactinemia in its etiopathogenesis? *Hormones (Athens)* 2023;22(1):25-32. doi: 10.1007/s42000-022-00401-x.
14. Ayhan I, Topaloğlu Ö, Bayraktaroğlu T. Hyperostosis frontalis interna and association of disease control with frontal bone thickness in acromegaly. *BMC Endocr Disord*. 2025;25(1):81. doi: 10.1186/s12902-025-01904-5



TEMED üyelerine ücretsiz olarak dağıtılır.