

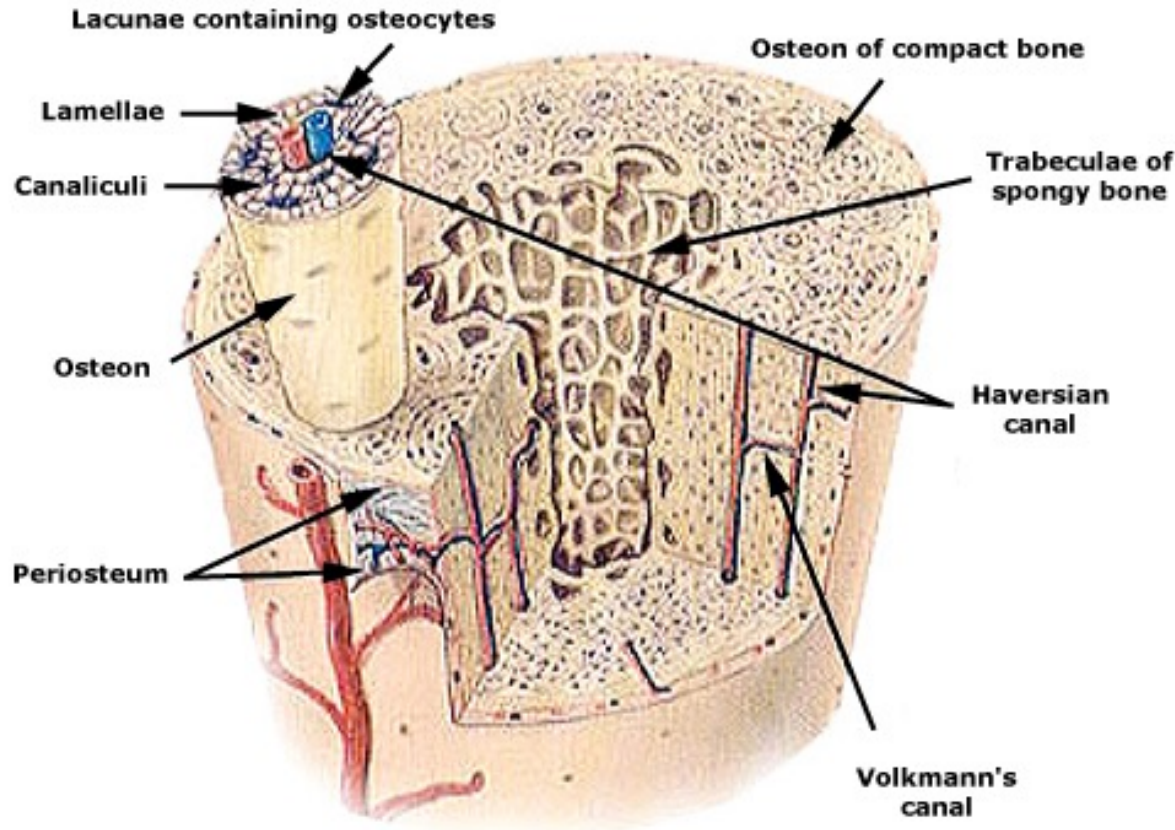
OSTEOMALAZİ

Arař. Gör. Dr. Ođuz Alp K rođlu
05.02.2024 online intern semineri

SUNUM PLANI

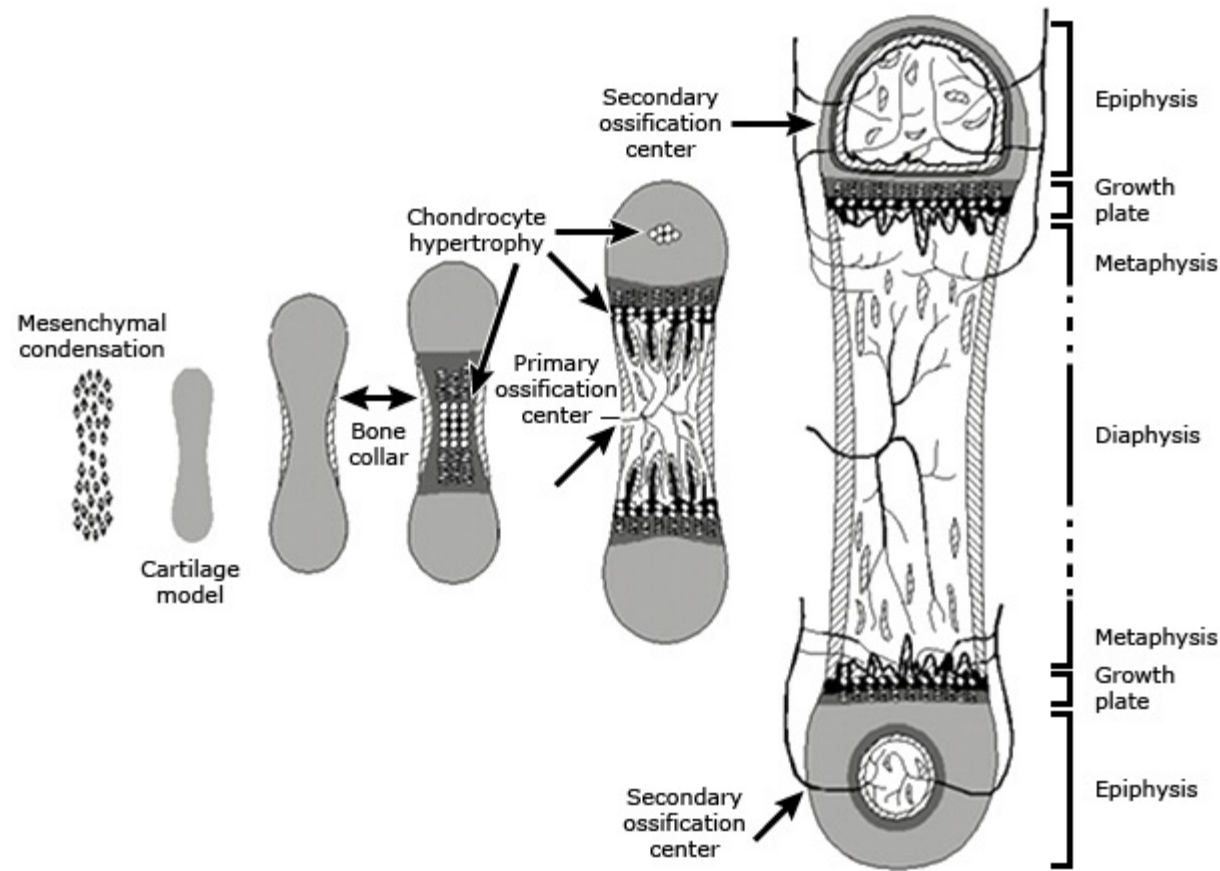
- KEMİK METABOLİZMASI
- PATOGENEZ
- ETYOLOJİ
- LABORATUAR
- KLİNİK
- BULGULAR
- TEDAVİ

Cortical bone and trabecular (cancellous) bone

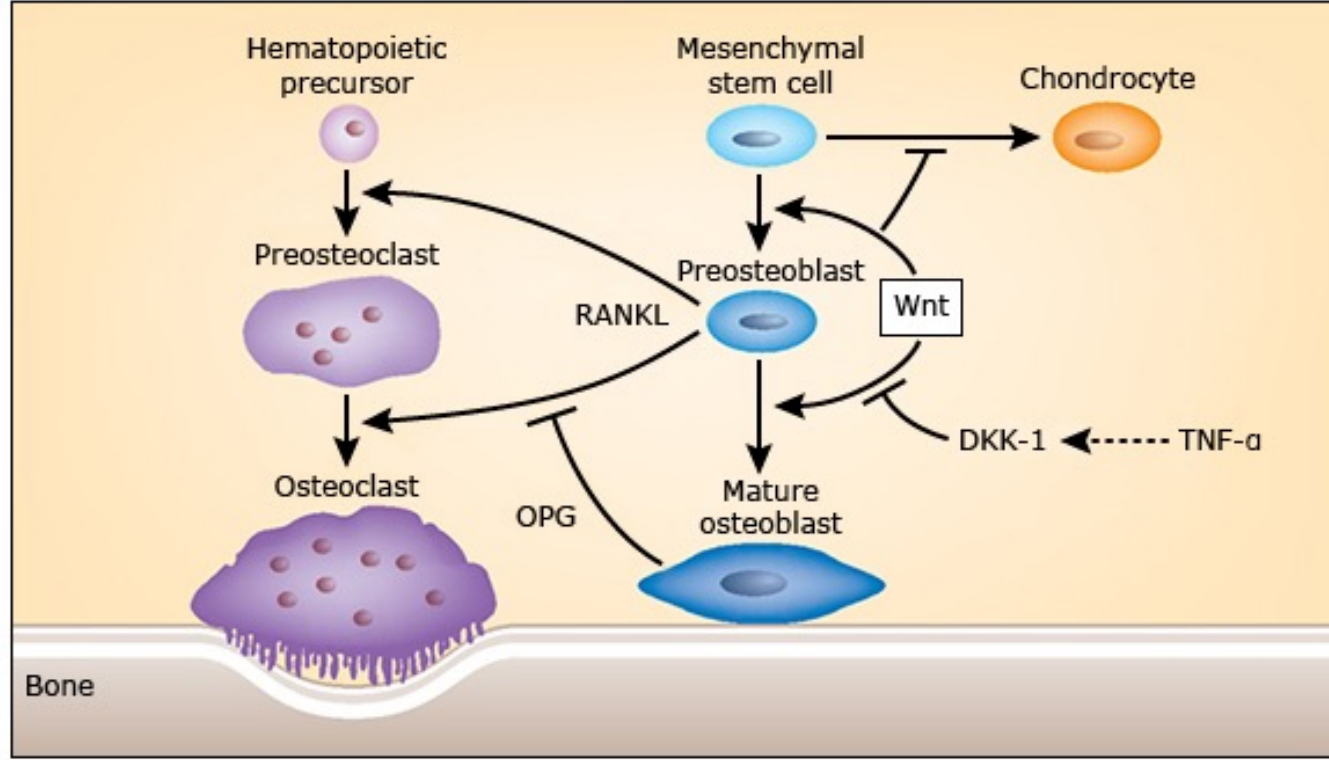


Osteon of compact (cortical) bone and trabeculae of spongy (cancellous) bone.

- Kemik yapı olarak kortikal (kompakt). ve trabeküler (spongiyöz veya kanselloz). kemikten oluşur. İskeletimizin %80'ini kortikal kemik, %20'sini ise trabeküler kemik oluşturur.
- **Kortikal** kemik asıl olarak mekanik ve koruyucu bir görev görürken, **trabeküler** kemik ise vücudun metabolik fonksiyonlarından sorumludur. Yoğun mineralize kollajen tabaka içeren kortikal kemik, kemiğin sertliğinden de sorumludur.
- **Trabeküler** kemik, kemiğin iç destek yapısını oluşturur, süngerimsi yapısı nedeniyle kemiğe elastikiyet verir ve aksiyal iskeletin önemli kısmını meydana getirir.



- Kemiğin embriyolojik gelişiminde ilk olarak mezenkimal yoğunlaşma ile kıkırdak model meydana gelir .
- Kondrosit hipertrofisini takiben oluşan kıkırdak model osteoblastlar tarafından kalsifiye edilir ve daha sonra kısmen osteoklastlar tarafından rezorbe edilir, bu da birincil ve ikincil ossifikasyon merkezlerinin oluşmasına neden olur.
- Ek yeniden modelleme döngüleri yoluyla, birincil ve ikincil kemikleşme merkezlerinin kıkırdağı, sırasıyla metafiz ve epifizdeki trabeküler kemiğe dönüştürülür.



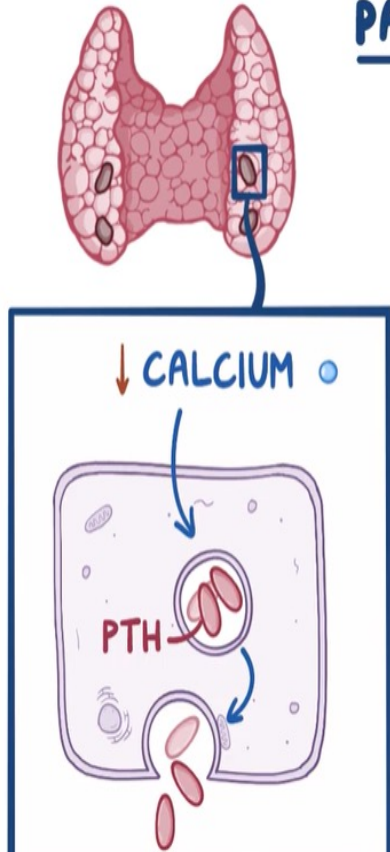
- Wnt sinyali mezenkimal kök hücreleri osteoblast farklılaşması yoluna yönlendirir. DKK-1, osteoblast soy hücrelerinin yüzeyindeki Wnt reseptör kompleksine bağlanır ve Wnt sinyalini bloke ederek osteoblast çoğalmasını ve farklılaşmasını durdurur.
- Olgun osteoblastın öncüleri, RANKL'ın indüklediği osteoklastogenezi artırarak kemik emilimini artırır. DKK-1'in blokajı osteoblast farklılaşmasının ilerlemesine izin verir. Olgun osteoblasttaki Wnt sinyal yolunun aktivasyonu, RANKL'ın indüklediği osteoklastogenezi bloke eden OPG'yi yükselterek kemik emiliminin inhibisyonuna neden olur.

KEMİK METABOLİZMASININ HORMONAL KONTROLÜ

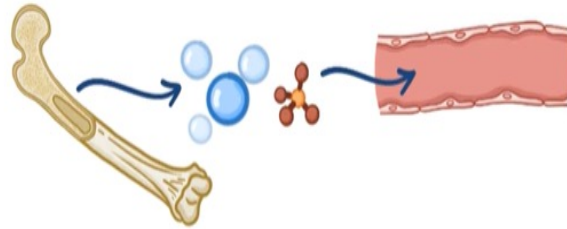
- PARATHORMON
- KALSİTRIOL (D VİT)
- KALSİTONİN

PARATHORMON

PARATHYROID HORMONE

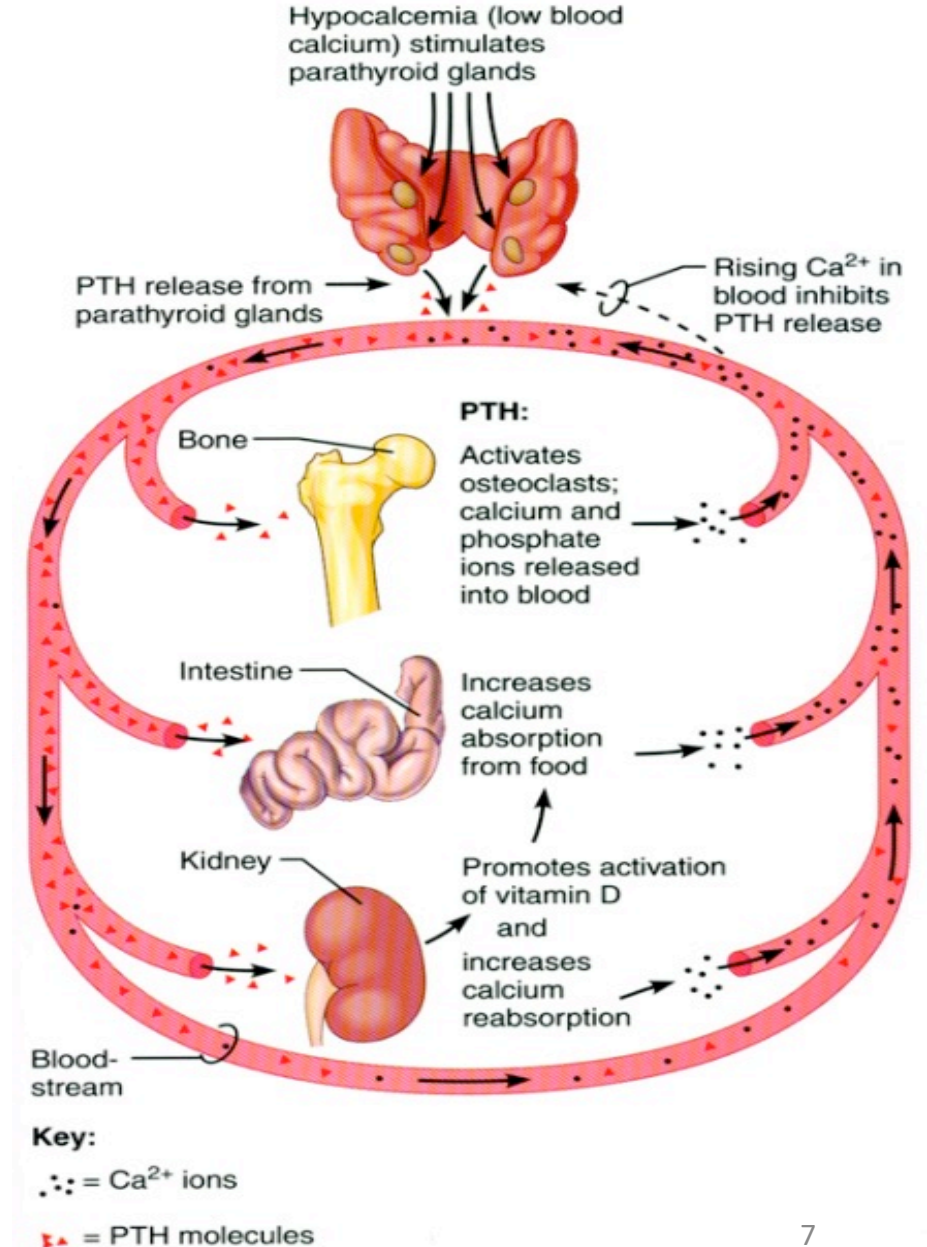


* STIMULATES RESORPTION of Ca^{2+} and PO_4^{3-}

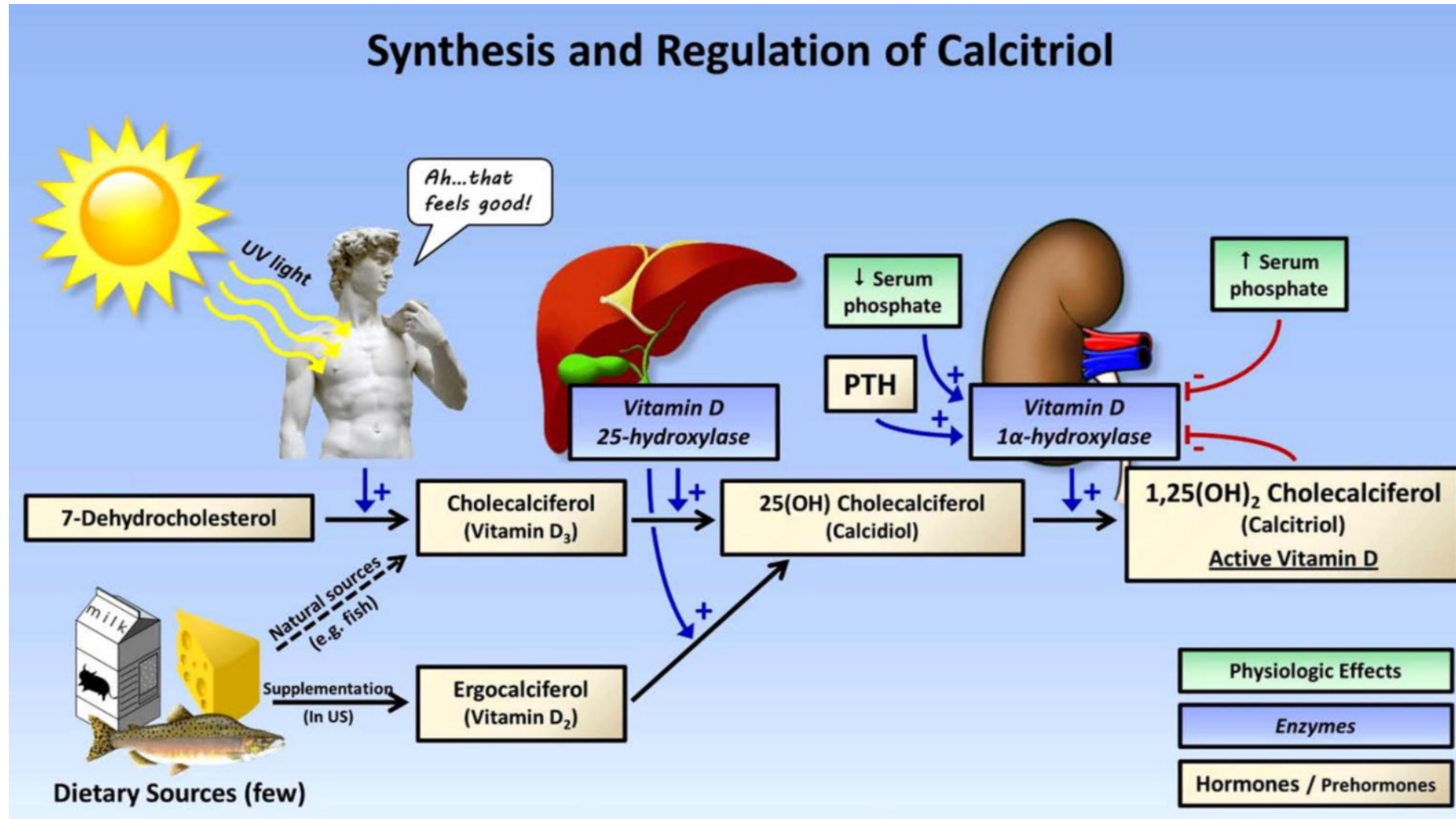


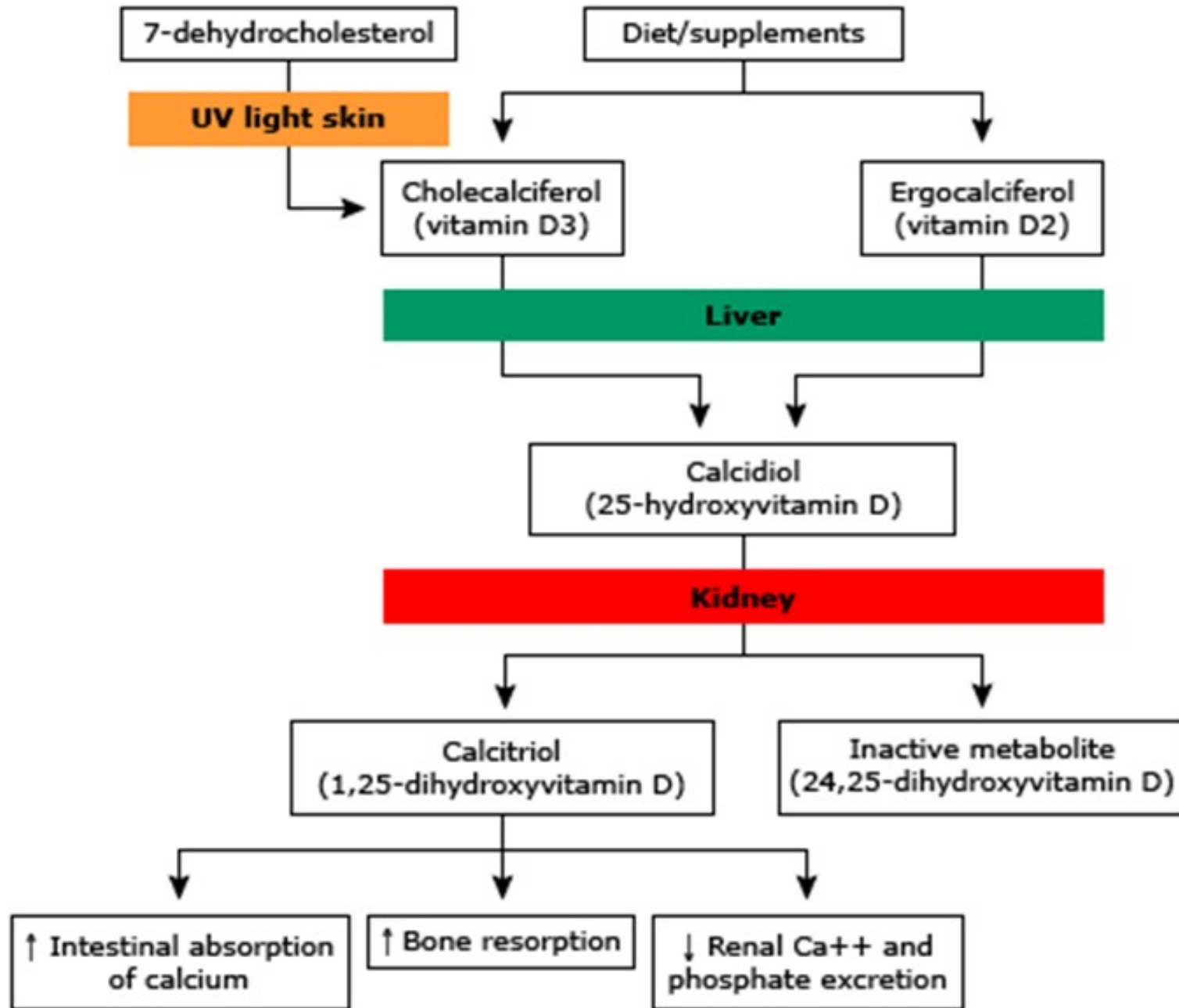
* BOOSTS 1- α -HYDROXYLASE ACTIVITY

↑↑↑ ACTIVE VITAMIN D
 ↑↑↑ GUT ABSORPTION of Ca^{2+}
 ↑↑↑ Ca^{2+} } REABSORPTION from KIDNEYS
 ↓↓↓ PO_4^{3-} } → ↑↑↑ PO_4^{3-} EXCRETION

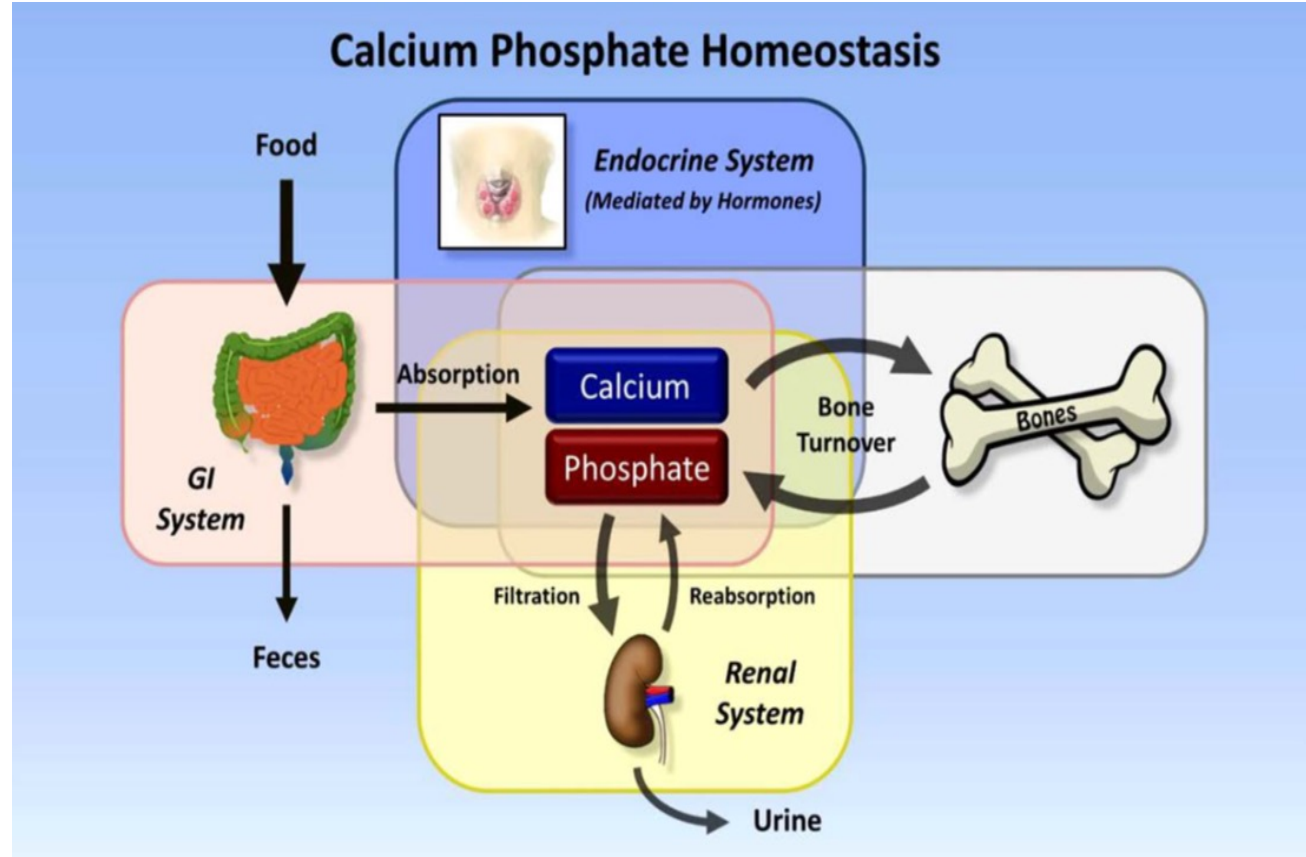
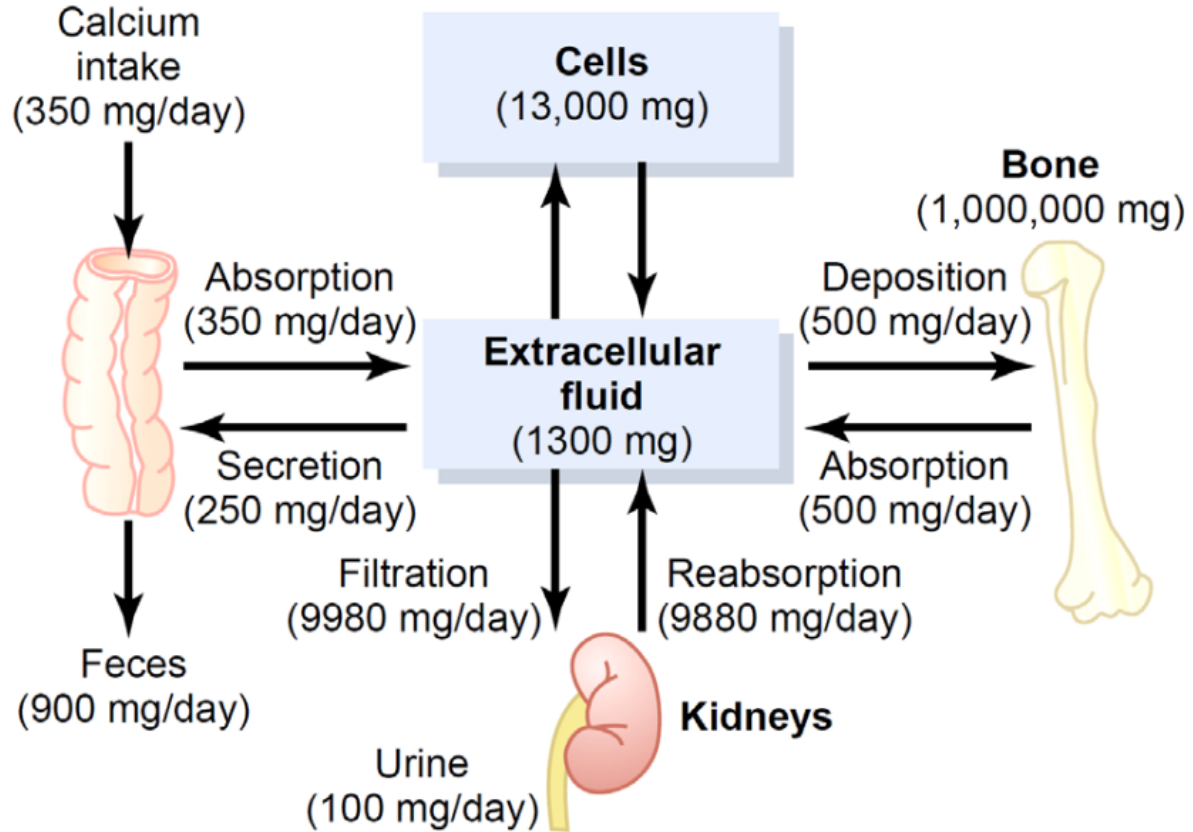


D VİTAMİNİ METABOLİZMASI



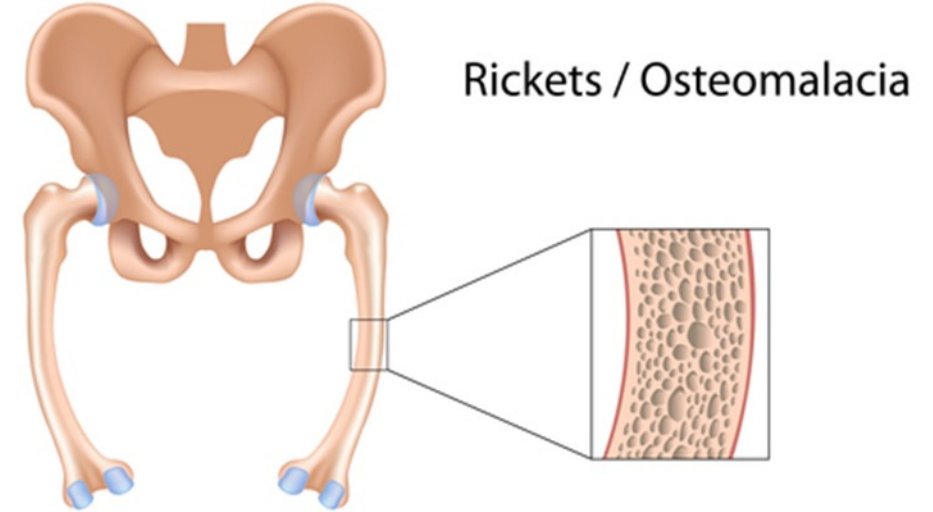
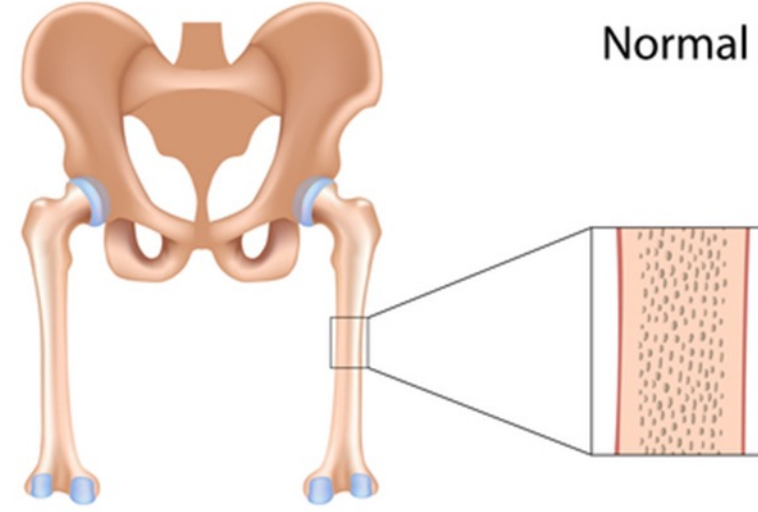


KALSIYUM METABOLİZMASI

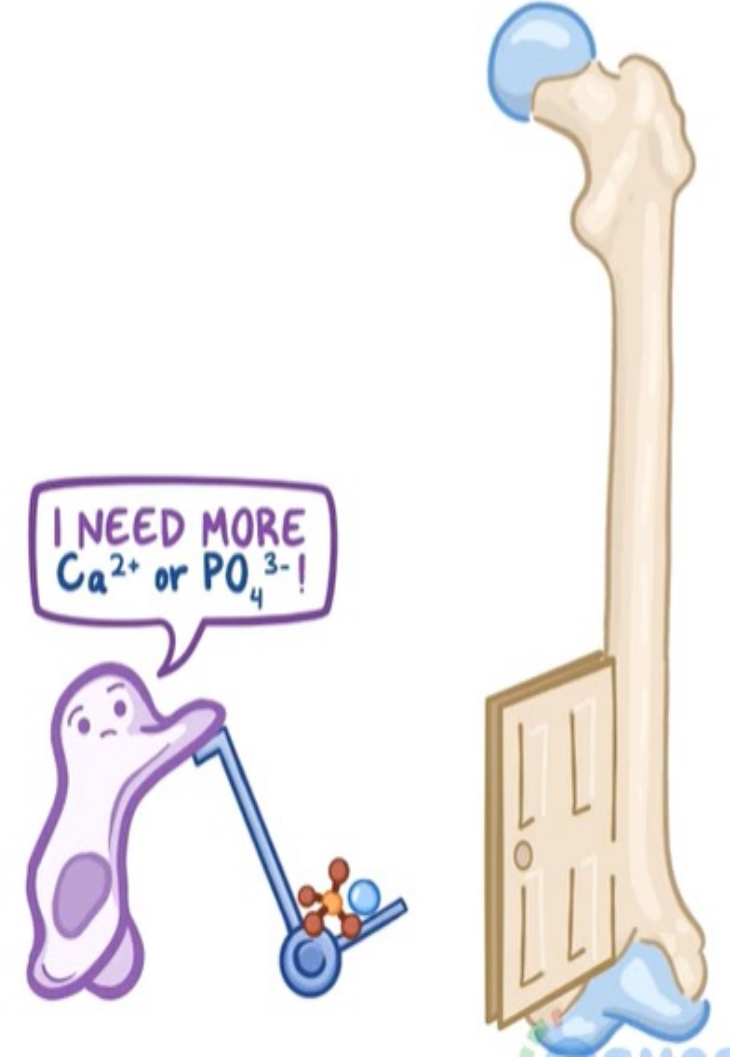


OSTEOMALAZİ

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



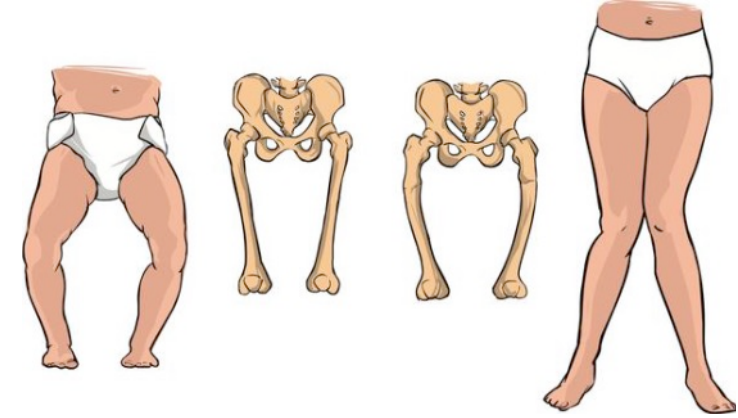
- **Osteomalazi**, epifiz plaklarının kapanmasından sonra gelişen matür kemiğin hastalığıdır. Genellikle yaşlılarda ve orta yaş kadınlarda görülür.
- **Rikets** ise büyüyen kemikte (epifiz plakları kapanmadan önce) ortaya çıkar ve defektli mineralizasyon hem kemiklerde hem de epifizyal büyüme plaklarının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



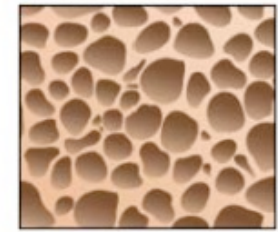
- Normal kemik büyümesi ve mineralizasyonu, kemiğin kristal bileşenini oluşturan iki ana besin ögesi olan yeterli kalsiyum ve fosfat gerektirir. Yetersiz mineralizasyon raşitizm ve/veya osteomalazi ile sonuçlanabilir.

- **Raşitizm**, büyüme plakasındaki yetersiz mineralizasyonun yanı sıra bu yapının mimari olarak bozulması anlamına gelir.

- **Osteomalazi**, kemik matriksinin mineralizasyonunun bozulması anlamına gelir. Büyüme plakları açık olduğu sürece raşitizm ve osteomalazi genellikle birlikte ortaya çıkar; yalnızca büyüme plakları kaynaştıktan sonra osteomalazi meydana gelir



Normal bone

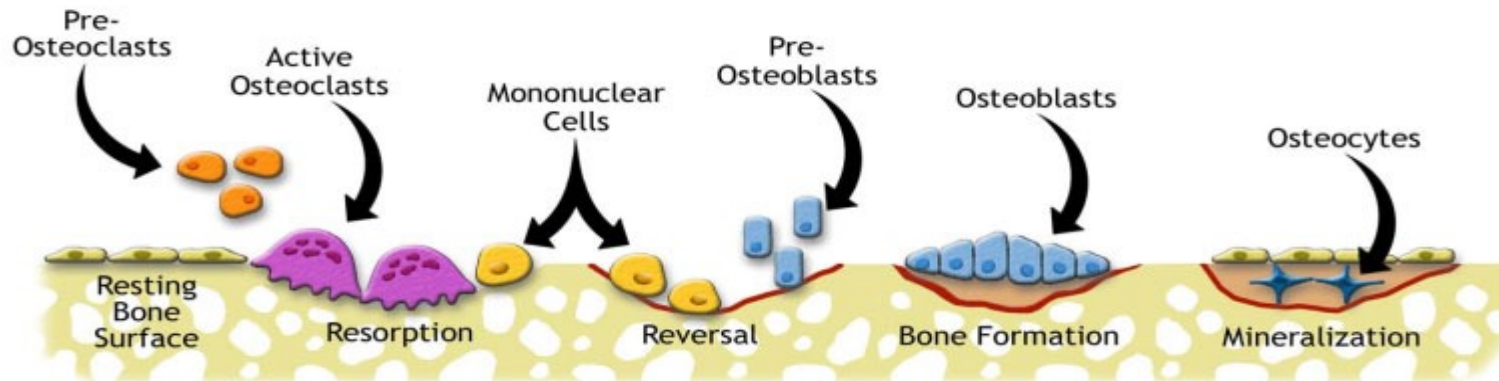


Osteomalacia bone

PATOGENEZ

- Kemiğin yeniden yapılanmasında 'remodeling'inde önce osteoklastlar yüzeyde kavite açar, sonra aktive osteoblastlar, kaviteyi doldurur.
- Osteoblastların organik matriksi (osteoid) döşemesini takiben, matrikste olgunlaşma süreci denilen çok sayıda enzimin sentezlendiği 10-15 günlük bir periyot başlar. Bu noktada amorf kalsiyum fosfat şeklinde biriken kemik minerali, daha sonra hidroksiapatite döner. Kalsiyum, ekstrasellüler alandan mitokondrilerle matriks veziküllerine taşınır. Fosfat, matriks veziküllerinde bulunan alkalen fosfataz tarafından kullanılabilir hale getirilir.
- Yeni oluşan osteoid kalitatif ve kantitatif olarak normal olmalıdır.

Bone Remodeling Cycle



- Fibrojenesis imperfekta ossium ve aksiyal osteomalazi; plazmada normal kalsiyum, fosfat ve alkalin fosfataza rağmen kemik matriks oluşumunda ve mineralizasyonda bozukluğa örnek hastalıklardır.
- Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyum ve fosfatın normal olması gereklidir. Eksikliğe bağlı hipofosfatemi, sekonder hiperparatiroidi veya fosfat kaybettiren primer renal tübüler defektler osteomalazinin en sık sebebidir.
- **Alkalin fosfatazın** biyoaktivitesi normal olmalıdır. **Hipofosfatazia**, düşük alkalin fosfataz ve azalmış mineralizasyonla karakterli nadir görülen bir hastalıktır.
- Kalsifikasyon yerinde **pH** normal olmalıdır. Renal tübüler asidoz gibi kronik asidozla karakterli durumlarda kemik hastalıkları gelişebilir.
- Bisfosfonatlar, alüminyum, yüksek dozlarda floridler mineralizasyonu inhibe eder ve osteomalazi sebebidir.

EPİDEMİYOLOJİ

- **Birçok ülkede D vitamini eksikliğinin artan bir prevalansı vardır . Şiddetli ve uzun süreli D vitamini eksikliği , hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, sekonder hipofosfatemi ve osteomalazi ile sonuçlanabilir . Besinsel D vitamini eksikliği bu nedenle yetişkinlerde osteomalazinin giderek yaygınlaşan bir nedenidir.**
- Risk altındaki popülasyonlar arasında, güneş'e çok az maruz kalan ve diyetinde kalsiyum ve D vitamini yetersiz olan, evde yaşayan yaşlı yetişkinler, malabsorbsiyonlu hastalar (örn., gastrointestinal bypass ameliyatı, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya çölyak hastalığı ile ilişkili) ve giyim nedeniyle güneş'e sınırlı maruz kalanlar yer alır. Çocukluk çağında tespit edilen kalıtsal D vitamini eksikliği ve direnci formları da yetişkinlerde osteomalazi ile ilişkilidir, ancak bu bozukluklar daha az yaygındır.
- Osteomalazi, kalıtsal hipofosfatemik raşitizm sendromlarından birine (örn., X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm, otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm) bağlı primer hipofosfatemili hastalarda da ortaya çıkabilir; Bu nadir sendromlar genellikle çocuklukta ortaya çıkar ancak yetişkinlikte de devam eder. Erişkinlikte ortaya çıkan hipofosfatemik osteomalazi, renal fosfat israfına bağlı edinilmiş bir paraneoplastik sendrom olan tümör kaynaklı osteomalaziye bağlı olabilir. İlaça bağlı Fanconi sendromu ayrıca renal fosfat israfına ve osteomalaziye neden olabilir.

RİKETS/OSTEOMALAZİ ETİYOLOJİ

Vitamin D metabolizması bozuklukları (sekonder hiperparatiroidi ve hipofosfatemiyeye neden olan)

1. Yetersiz alım ve emilim

- Beslenmeyle ilgili
- Güneş ışığına yetersiz maruziyet
- Malabsorbsiyon
- Gastrektomi veya gastrointestinal bypass
- İnce barsak hastalığı
- Pankreas yetmezliği

2. Defektli 25-hidroksilasyon

- Biliyer siroz
- Alkolik siroz
- Antikonvülzanlar

3. Vitamin D bağlayıcı protein kaybı

- Nefrotik sendrom

4. Defektli 1 alfa hidroksilasyon

- Hipoparatiroidi
- Böbrek yetmezliği
- Vitamin D bağımlı rikets tip I

5. Kalsitriol'e bozuk hedef organ cevabı

- Vitamin D bağımlı rikets tip II (herediter vitamin D dirençli rikets, HVDRR)

Mineralizasyon bozuklukları

1. Anormal matriks

- Kronik böbrek yetmezliği
- Osteogenesis imperfekta
- Fibrogenesis imperfekta
- Aksiyel osteomalazi

2. Enzim eksikliği

- Hipofosfatazya

3. Mineralizasyon inhibitörleri

- Fluorid
- Alüminyum
- Bisfosfonatlar

Fosfat eksikliği

1. Azalmış alım

- Antiasitler

2. Bozulmuş renal geri emilim

Primer defektler

- X-bağlı 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

OSTEOMALAZİ KLİNİK BULGULARI

- Osteomalazi sinsi başlayıp, asemptomatik olabilir ve radyolojik olarak osteopeni ile ortaya çıkabilir.
- Altta yatan nedenden bağımsız olarak yaygın kemik ve eklem ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve yürüme zorluğu gibi karakteristik semptomlara da neden olabilir.

Kemik biyopsisi ile tanı alan hastalarda;

- Kemik ağrısı ve kas güçsüzlüğü (%94),
- Kemik hassasiyeti (%88),
- Kırık (%76),
- Yürüme zorluğu ve ördekvari yürüyüş (%24),
- Kas spazmları, kramplar ve pozitif chvostek bulgusu (%12)
- Karıncalanma, uyuşma, hareket zorluğu (%6) gözlemlendiği bildirilmiştir.

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

RİKETS KLİNİK BULGULARI

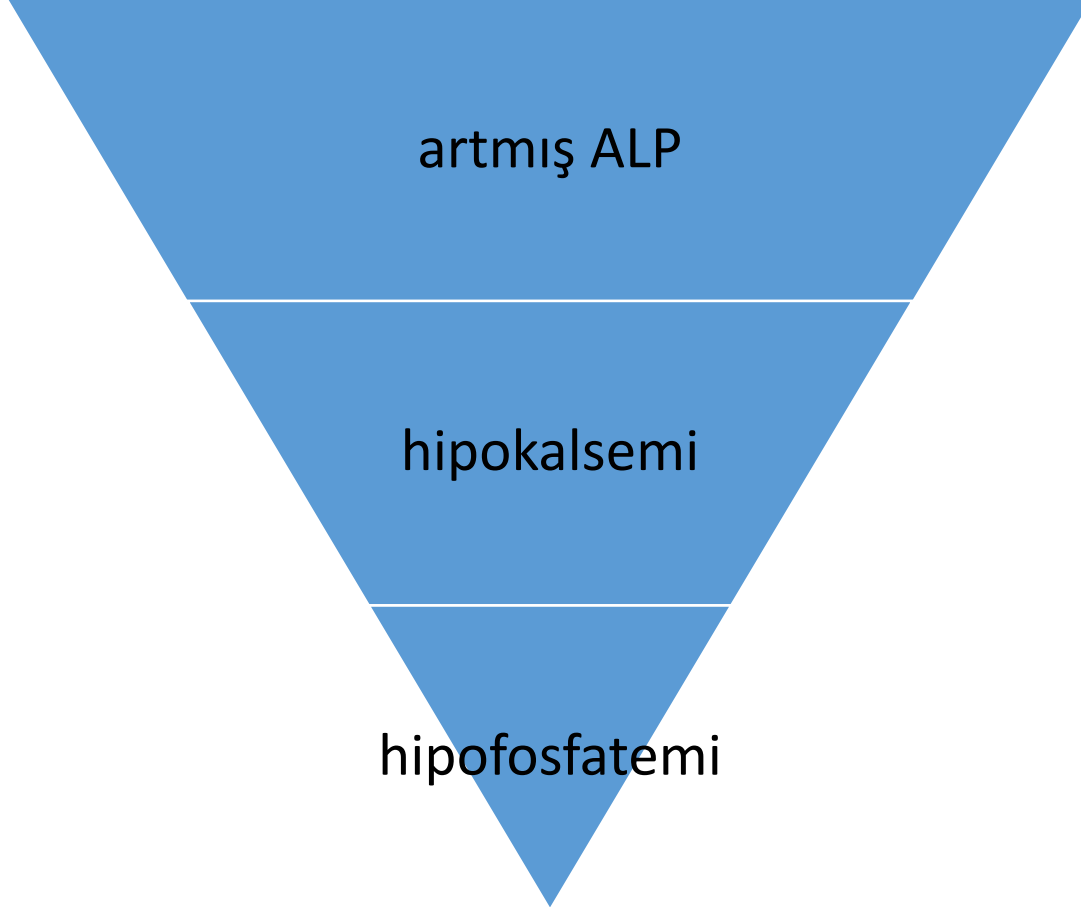
- Kalsipenik ve fosfopenik raşitizm başlangıçta distal önkol, diz ve kostokondral bileşkelere ortaya çıkar. Bunlar, kalsiyum ve fosfor birikimine olan talebin en fazla olduğu hızlı kemik büyümesinin bölgeleridir.

- **İskelet bulguları** : Kalsipenik ve fosfopenik raşitizmde iskelet bulguları benzerdir.

İlerlemiş raşitizmlerin tipik bulguları şunlardır:

- Fontanellerin gecikmeli kapanması
- Parietal ve frontal kemiklerde çıkıntı
- Kraniotabes
- Göğsün anterolateral hizası boyunca boncuklanma olarak görülebilen kostokondral bileşkedeki genişleme ("raşitik tespah")
- Yumuşamış alt kaburgaların diyafragmatik bağlantılarının içe doğru çekilmesinin neden olduğu toraksın alt kenarında Harrison oluğu (veya oluğu) oluşumu
- Bileğin genişlemesi ve distal radius ve ulnanın eğilmesi
- Femur ve tibianın ilerleyici yana eğilmesi

LABORATUAR BULGULARI



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

LAB BULGULARINA GÖRE AYIRICI TANI

| 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 |

Biochemical findings in rickets

| | Type | Calcium | Phosphorus | Alkaline phosphatase | PTH | 25OHD | 1,25(OH) ₂ D | Urine calcium |
|-----------------------------|---|---------|------------|----------------------|-----------------|-------|-------------------------|---------------|
| Calcipenic rickets | Vitamin D-deficient rickets | ↓ or N | ↓ or N | ↑ or ↑↑ | ↑ | ↓ | ↑ or N or ↓ | ↓ or N |
| | 1-alpha-hydroxylase deficiency* | ↓ | ↓ or N | ↑↑ | ↑ | N | ↓ | ↓ |
| | 25-hydroxylase deficiency (variable severity) | ↓ or N | ↓ | ↑↑ | ↑ | ↓ | N | ↓ |
| | Increased vitamin D catabolism | ↓ | ↓ | ↑↑ | ↑ | ↓ | ↓ | Presumed ↓ |
| | Hereditary resistance to vitamin D [†] | ↓ | ↓ or N | ↑↑ | ↑ | N | ↑↑ | ↓ |
| Phosphopenic rickets | X-linked hypophosphatemia (and other FGF23-mediated hypophosphatemic disorders) | N | ↓↓ | ↑ | N or slightly ↑ | N | N or ↓ | ↓ |
| | Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria | N | ↓ or ↓↓ | ↑ | N or ↓ | N | ↑ | ↑ |
| | Nutritional phosphate deprivation | ↑ or N | ↓ or ↓↓ | ↑ or ↑↑ | ↓ or N | N | ↑ | ↑ or N |

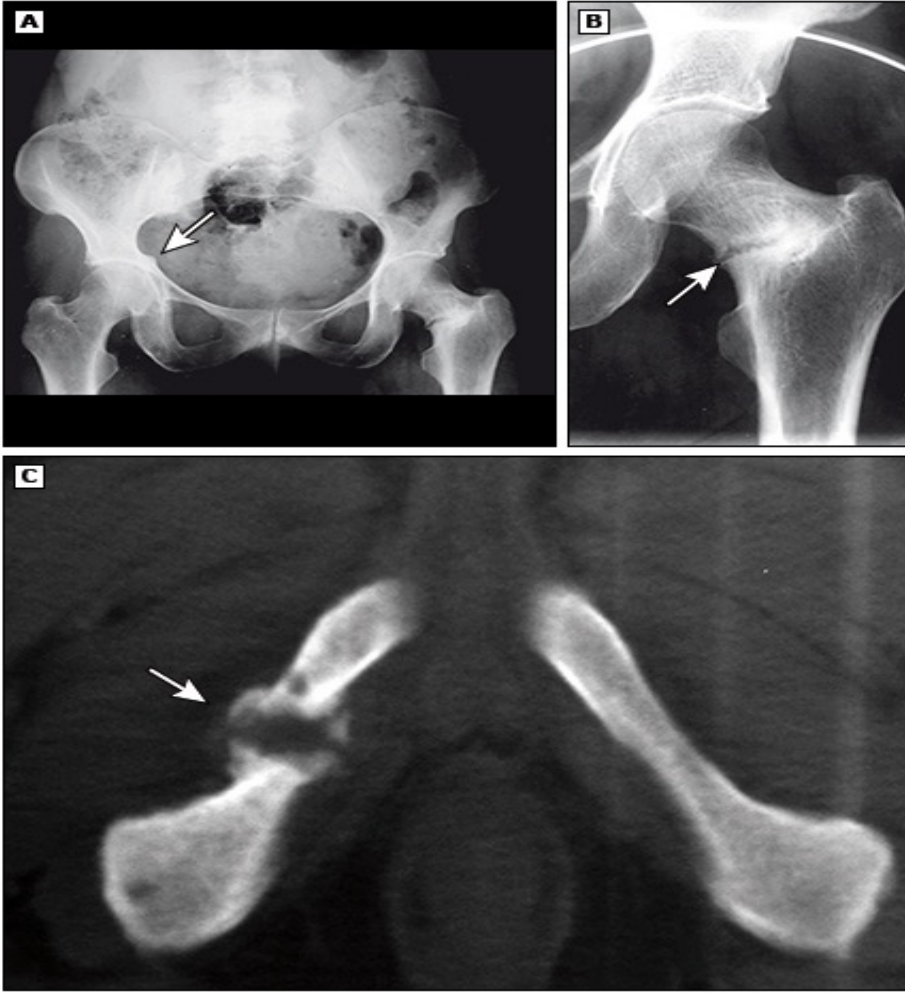
Calcipenic rickets refers to disorders in which intestinal absorption of calcium is too low to match the calcium demands imposed by bone growth. The term "hypocalcemic" rickets is also used but can be misleading because calcipenic rickets is not always associated with low serum levels of calcium. Among the forms of phosphopenic rickets, nutritional phosphate deprivation can be distinguished by the finding of low urine phosphate (elevated renal TRP), whereas those due to renal phosphate losses usually manifest increased urine phosphate clearance (low TRP).

PTH: parathyroid hormone; 25OHD: 25-hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D: 1,25-dihydroxyvitamin D; FGF23: fibroblast growth factor 23; TRP: tubular reabsorption of phosphorus; ↑: increased; ↓: decreased; N: normal.

* 1-alpha-hydroxylase deficiency was previously known as vitamin D-dependent rickets type I or pseudo-vitamin D deficiency rickets.

[†] Hereditary resistance to vitamin D was previously known as vitamin D-dependent rickets type II.

OSTEOMALAZİ RADYOGRAFİK BULGULAR



- Kemik mineral yoğunluğunda azalma (jeneralize osteopeni veya osteoporoz), trabeküllerin kaybı ve kortekste incelme en yaygın, fakat nonspesifik radyolojik bulgulardır.
- Kemik mineral yoğunluğunun osteomalazi tanısında yeri olmamakla birlikte, tedaviye başlamadan önce ölçülmesi önerilir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü osteoporozu osteomalaziden ayıramamaktadır.
- Osteomalazi için daha spesifik bulgular **vertebra cisimciklerindeki değişiklikler ve Looser zonlarıdır**. Osteomalazinin patognomik radyolojik bulgusudur.

- (A ve B) Osteomalazili bir hastada pelvis ve sol femur boynundaki Looser-Milkman psödofraktürlerinin (oklar) düz film görüntüleri.
- (C) Osteomalazili bir hastadan alınan kasık simfizinin BT'si. Sağdaki superior pubik ramusta yalancı kırık

Osteomalazi indeksi

Osteomalazi tanısı için osteomalazi indeksi geliştirilmiştir.

Osteomalazi indeksi:

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

OSTEOMALAZİ TANİ ÖNERİLERİ-KANIT DÜZEYİ

- Dikkatli anamnez ve fiziki muayene sonrası osteomalazi şüphesi olan her hastanın başlangıç laboratuvar değerlendirilmesi serum Ca²⁺, P, ALP, kreatinin, Na⁺, K⁺ ve 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümü ile başlamalıdır (Sınıf D)
- Nutrisyonel osteomalazinin laboratuvar bulguları artmış ALP ve PTH düzeyi, azalmış Ca, P ve 25(OH) vitamin D <10 ng/dl düzeyini içerir (Sınıf C).
- Hipofosfatemik osteomalazi düşünülen hastalarda idrar fosfat düzeyinin değerlendirilmesi önerilir (Sınıf B)
- 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.
- 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)

RİKETS RADYOĞRAFİK BULGULAR

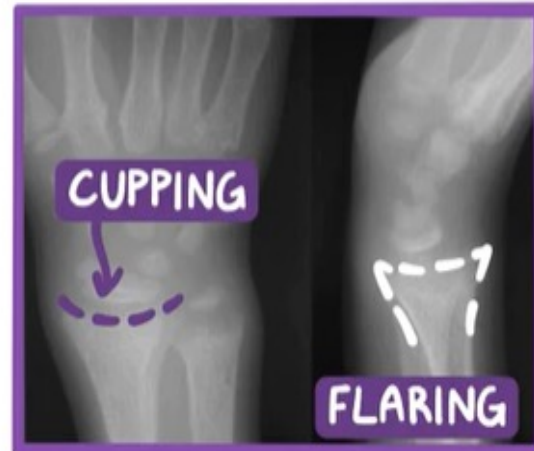
OSTEOPENIA



LOOSER ZONES
(PSEUDOFRACTURES)

RICKETS

METAPHYSEAL
CUPPING and FLARING



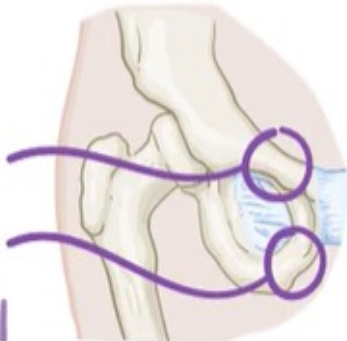
METAPHYSEAL
FRAYING

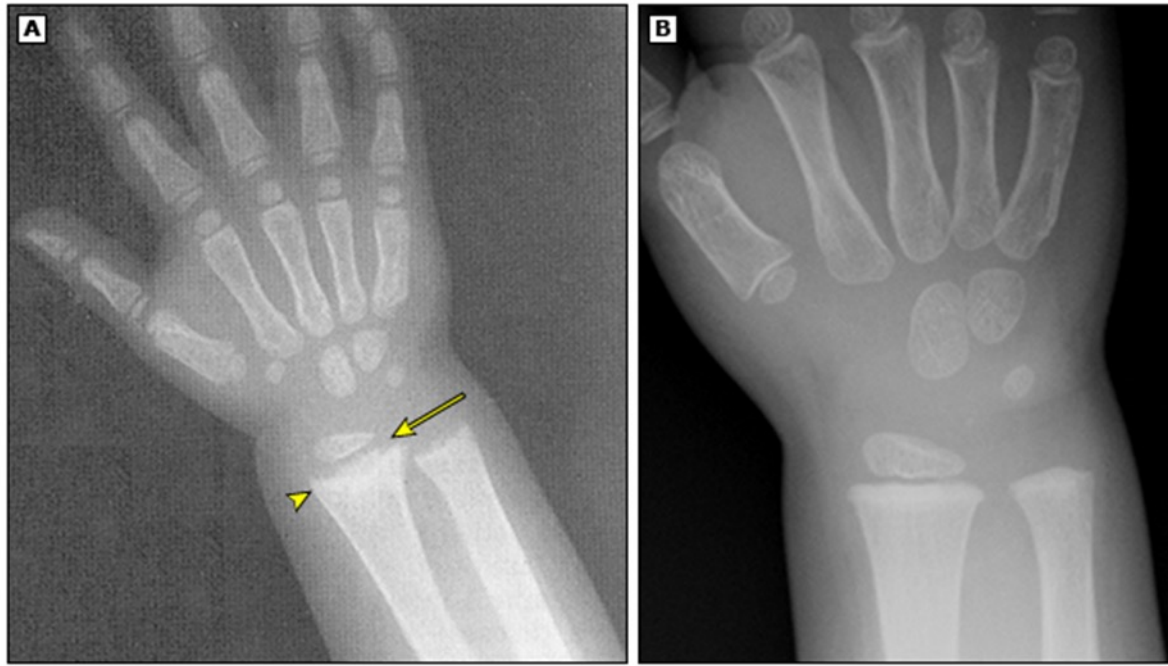


BOWING of the LEGS



SUPERIOR
INFERIOR
PUBIC RAMI



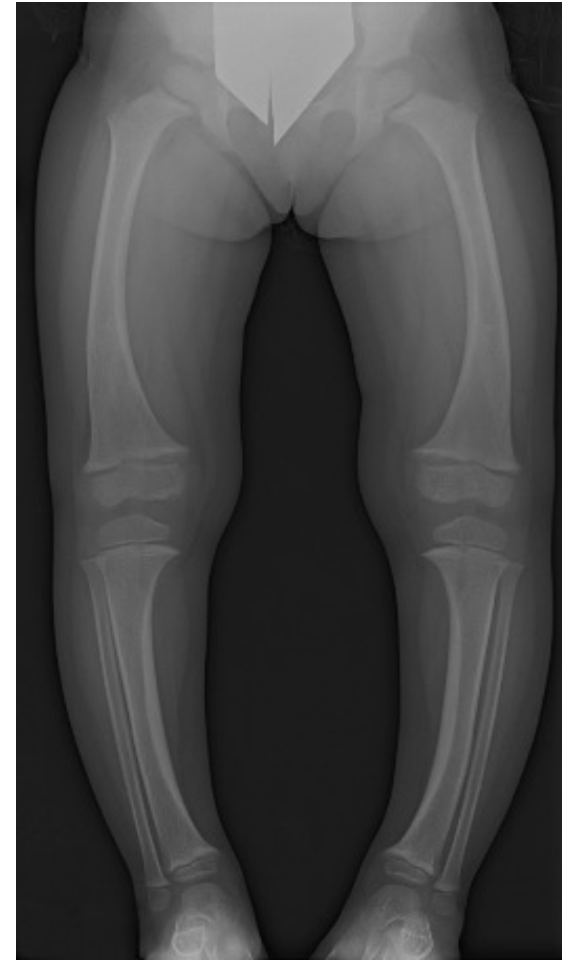


(A) Raşitizm. Beslenme raşitizmi olan 3 yaşında bir çocuğun el bileği ve elin ön-arka radyografisi. Çocuğa süt ürünleri içermeyen sıkı bir diyet uygulandı. Distal radiusun (ok başı) ve ulna metafizlerinin genişlemesine, çukurlaşmasına ve yıpranmasına, buna bağlı olarak büyüme plağının kalınlığındaki artışa (ok) dikkat edin. Bu değişiklikler düzensiz endokondral büyümenin sonucudur.

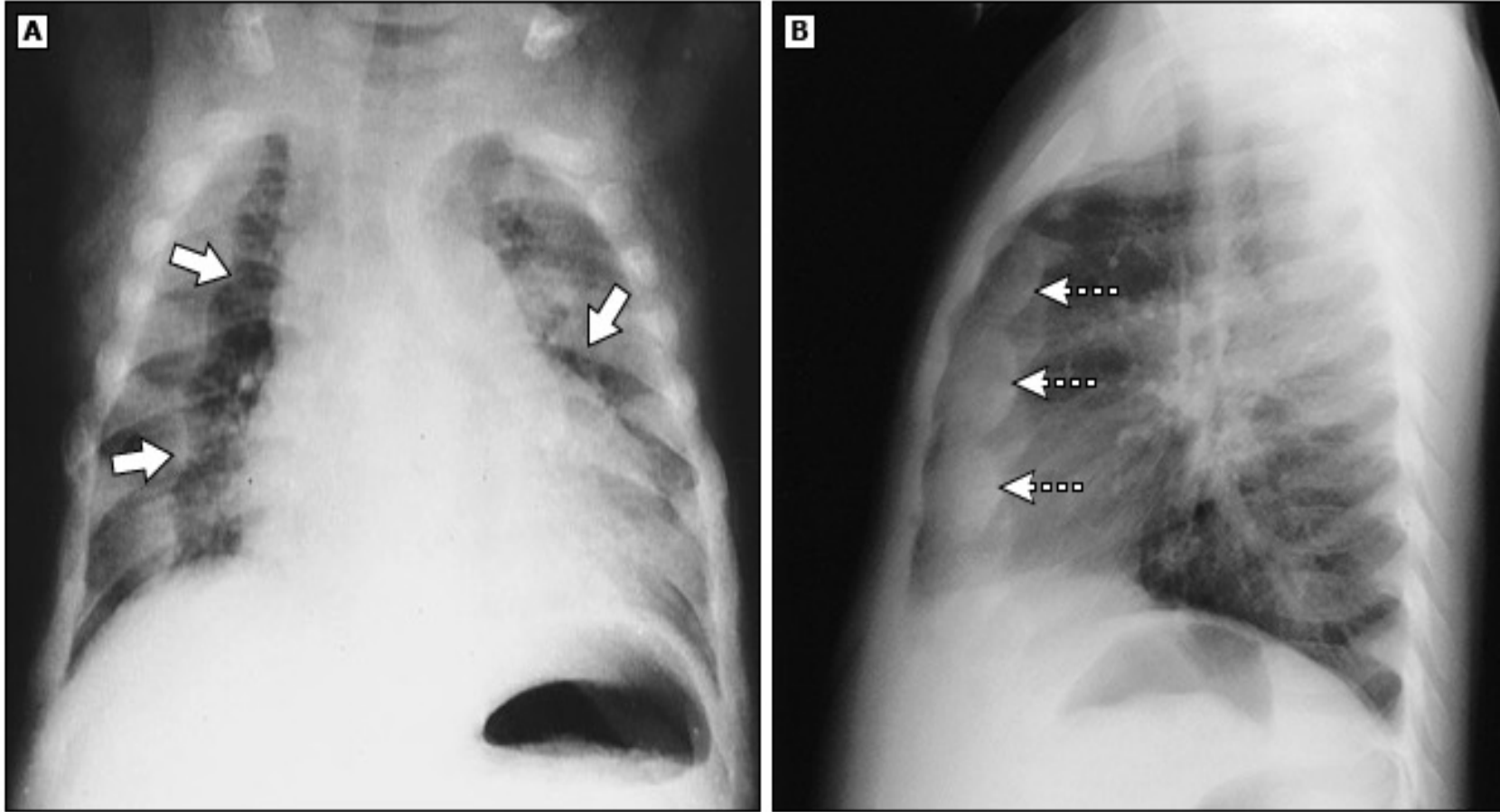
(B) Normal. Raşitizmi olmayan 3 yaşında sağlıklı bir çocuğun elinin radyografisi.



Riketse bağlı Femur ve tibiaların iki taraflı simetrik eğilmesi.



Rařitizmin karakteristik radyografik bulguları arasında uzun kemiklerin genişlemiş metafizleri ve yıpranmış metafiz kenarları ve alt ekstremitelerin eğriliği yer alır.



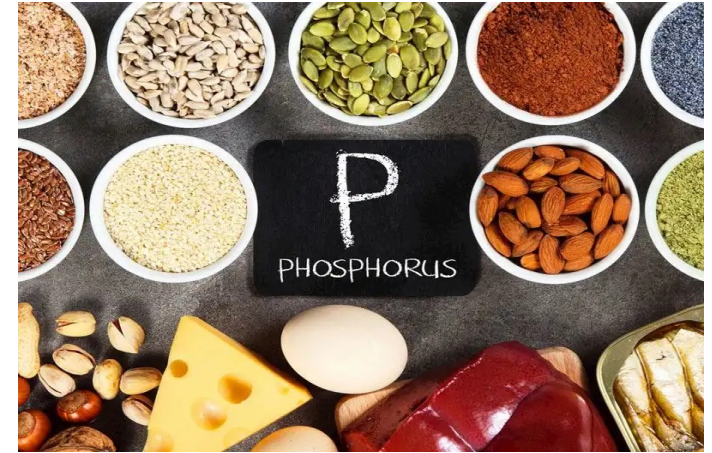
Raşitizm hastalarının göğüs radyografileri "raşitik tespih"i gösteriyor.

(A) P-A grafide görünüm : Genişlemiş kostokondral bağlantı noktalarına (kalın oklar) bitişik akciğerin opak, soğanlı girintilerini gözlemleyin.

(B) Lateral grafide görünüm : belirgin kostokondral bağlantı noktalarını (kesikli oklar) göstermektedir.

TEDAVİ

- Öncelikle altta yatan neden tedavi edilmelidir.
- Tedavinin amacı klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların iyileşmesini sağlamak olmalıdır.
- Hipofosfatemi, hipokalsemi ve D vit. eksiklikleri düzeltilmelidir.



25 (OH) vitamin D düzeyi:

- <10 ng/mL vitamin D eksikliği,
 - 10-20 ng/mL vitamin D yetmezliği,
 - >20 ng/mL kemik sağlığı için yeterli vitamin D düzeyi olarak kabul edilir.
-
- 25 (OH) vitamin D düzeyi <10 ng/mL düzeyine indiđinde kemik mineralizasyonu bozular ve osteomalazi gelişir.



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

D vitamini preparatları

| Jenerik adı | Kısaltma | Preparat adı | Farmakolojik doz | Etki süresi |
|----------------|---|--|---|-------------|
| Kolekalsiferol | D ₃ | Devit-3 damla 50 000 IU/15 ml Devit-3 ampul 300 000 IU | 25 000-100 000 IU/gün veya 0.625-2.5 mg/g 1 Ünite=1 µg | 1-3 ay |
| Kalsitriol | 1,25(OH) ₂ D ₃ | Rocaltrol kapsül 0.25 µg-0.5 µg Osteo D kapsül 0.25 µg-0.5 µg Calcijex ampul 1 µg - 2 µg | 1-3 µg | 2-5 gün |
| Alfakalsidiol | 1α, 25(OH) ₂ D ₃ | Alpha D3 kapsül 0.25 µg-1 µg One Alpha kapsül 0.25 µg - 1 µg | | |

- **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** (>6mg/dl) hastalarda fosfat alımı <800 mg/gün olarak kısıtlanmalıdır.
- **Renal tubuler asidoza bağlı osteomalazide** başlangıçta 5 000-10 000 Ü/gün, iyileşme sağlandıktan sonra 400-800 IU/gün vitamin D verilmelidir.

- **Onkojenik osteomalazide** en iyi tedavi yöntemi tümörün çıkarılmasıdır. Mümkün olmadığı durumlarda fosfat ve kalsitriol temel tedavidir.
- **İlaçlarla indüklenen osteomalazi** durumunda 25 (OH) vitamin D düzeyindeki azalma D vitamini takviyesi ile ortadan kaldırılır.
- **Hipofosfatazyada** yerleşmiş bir tedavi bulunmamaktadır. Perinatal, infantil ve juvenil hipofosfatazya için enzim replasman tedavisi (asfotaz alfa) gündeme getirilmiştir.

GEBELİK

- Şiddetli D vitamini eksikliği hamilelik sırasında osteomalaziye neden olabilir **Hamilelik sırasında osteomalazi için risk faktörleri arasında koruyucu giysilere bağlı olarak güneşe sınırlı maruz kalma, malabsorbsiyon (örn. çölyak hastalığı, kistik fibroz, gastrik bypass ameliyatı) ve yetersiz beslenme yer alır.**
- Kalıcı ve spesifik olmayan kas-iskelet sistemi ağrısı ve ağırlık taşıyamama ile ortaya çıkabilirler. Bazı vaka raporlarında, gebelikte kırıklarla başvuran kadınların ciddi osteomalaziye sahip olduğu bulunmuştur . Şiddetli osteomalazi ile seyreden gebeliklerde, baş-pelvik orantısızlık nedeniyle sezaryen oranı artış göstermiştir.
- **Tedavi – Osteomalazisi olan hamile bireyler yeterli kalsiyum (günde yaklaşık 1000 ila 1500 mg) ve D vitamini almalıdır.** Genellikle günde 2000 ila 4000 uluslararası ünite [D2](#) veya D3 vitamini ile başlıyoruz. Tedavinin başlamasından bir ay ve üç ay sonra 24 saatlik idrar kalsiyumu ve serum 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) ve kalsiyum seviyelerini ölçüyoruz, ardından 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı normal olana kadar daha az sıklıkla ölçüyoruz. Başlangıçtaki D vitamini dozu, üç ila dört ay sonra serum 25(OH)D'yi normalleştirmezse, idrar kalsiyumu ve serum 25(OH)D ve kalsiyumun sürekli izlenmesiyle doz 1000 ila 2000 uluslararası ünite/gün kadar artırılabilir. .

GEBELİK

- Vaka raporlarında, şiddetli osteomalazisi olan (doğum sırasında teşhis edilen) hamile kadınlar, yüksek doz D vitamini (doğumdan sonra tek doz intramüsküler olarak 600.000 uluslararası ünite) ve kalsiyum takviyesi (günde 1,5 g'a kadar) ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Hamilelik sırasında bu kadar yüksek dozda D vitamininin uygulanması yeterince araştırılmamıştır. 1960'lı yıllardaki vaka serilerinde, osteomalazili hamile kadınlar, günde 3000 ila 6000 uluslararası ünite kalsiyum ve D vitamini ile güvenli bir şekilde tedavi edildi. Sonraki araştırmalar, D vitamini eksikliği olan hamile kadınlarda D vitamini dozunu değerlendirdi, ancak hiçbir katılımcıda osteomalaziye neden olacak yeterli şiddette ve sürede D vitamini eksikliği görülmedi . Bu denemeler ayrı ayrı ayrıntılı olarak incelenmektedir.

- [Henry A, Bowyer L. Gebelikte femur boynu kırığı ve osteomalazi. BJOG 2003; 110:329.](#)
- [Radhika AG, Goel M, Radhakrishnan G, ve diğerleri. Gebeliğin sonlarında çok sayıda kırıkla ortaya çıkan şiddetli osteomalazi. Uluslararası J Gynaecol Obstet 2008; 100:92.](#)
- [Kovacs CS. Hamilelik, Emzirme ve Sütten Kesilme Sonrası İyileşme Sırasında Maternal Mineral ve Kemik Metabolizması. Physiol Rev 2016; 96:449.](#)
- [Felton DJ, Stone WD. Asyalı göçmenlerde hamilelik sırasında osteomalazi. Br Med J 1966; 1:1521.](#)
- [Yu CK, Sykes L, Sethi M, ve diğerleri. Hamilelikte D vitamini eksikliği ve takviyesi. Clin Endocrinol \(Oxf\) 2009; 70:685.](#)

KALSİYUM VE D VİTAMİNİ DİYET REFERANS ARALIKLARI

| YAŞ GRUBU | KALSİYUM | | | D VİTAMİNİ | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--|---|--|
| | Tahmini ortalama gereksinim (mg/gün) | Önerilen diyet miktarı (mg/gün) | Üst alım sınırı (mg/gün) | Tahmini ortalama gereksinim (uluslararası birim/gün) | Önerilen diyet miktarı (uluslararası birim/gün) | Üst alım sınırı (uluslararası birim/gün) |
| 0 ila 6 ay arası bebekler | * | * | 1000 | ¶ | ¶ | 1000 |
| 6 ila 12 ay arası bebekler | * | * | 1500 | ¶ | ¶ | 1500 |
| 1 ila 3 yaş arası | 500 | 700 | 2500 | 400 | 600 | 2500 |
| 4 ila 8 yaş arası | 800 | 1000 | 2500 | 400 | 600 | 3000 |
| 9 ila 13 yaş arası | 1100 | 1300 | 3000 | 400 | 600 | 4000 |
| 14 ila 18 yaş arası | 1100 | 1300 | 3000 | 400 | 600 | 4000 |
| 19 ila 30 yaş arası | 800 | 1000 | 2500 | 400 | 600 | 4000 |
| 31 ila 50 yaş arası | 800 | 1000 | 2500 | 400 | 600 | 4000 |
| 51 ila 70 yaş arası erkekler | 800 | 1000 | 2000 | 400 | 600 | 4000 |
| 51 ila 70 yaş arası kadınlar | 1000 | 1200 | 2000 | 400 | 600 | 4000 |
| >70 yaşında | 1000 | 1200 | 2000 | 400 | 800 | 4000 |
| 14 ila 18 yaş arası, hamile/emziren | 1100 | 1300 | 3000 | 400 | 600 | 4000 |
| 19 ila 50 yaş arası, hamile/emziren | 800 | 1000 | 2500 | 400 | 600 | 4000 |

* Bebeklerde yeterli alım miktarı 0-6 ay arası 200 mg/gün, 6-12 ay arası ise 260 mg/gün'dür.

¶ Bebekler için yeterli alım miktarı 0 ila 6 ay arasında 400 uluslararası birim/gün, 6 ila 12 ay arasında ise 400 uluslararası birim/gündür.

YİYECEKLERİN D VİTAMİNİ İÇERİĞİ

| Yiyecek | Porsiyon başına miktar | |
|---|------------------------------|---------------------------|
| | Uluslararası birimlerde (IU) | Mikrogram (mcg) cinsinden |
| Morina karaciğeri yağı, 1 yemek kaşığı (15 mL) | 1360 | 34 |
| Somon (çorap gözü), pişmiş, 3 ons (85 g) | 380 - 570 * | 9,5 ila 14 * |
| D vitaminini artırmak için ultraviyole ışığa maruz bırakılan mantarlar, 3 ons (85 g) | 889 | 22.3 |
| Uskumru, pişmiş, 3 ons (85 g) | 388 | 9.7 |
| Ton balığı, suda konserve, suyu süzölmüş (85 g) | 40 ila 68 | 1'den 2'ye |
| Süt (240 mL) | 100 | 2.5 |
| D vitamini ile güçlendirilmiş portakal suyu, 8 ons (240 mL) (eklenen D vitamini miktarı farklılık gösterdiğinden ürün etiketlerini kontrol edin) | 100 | 2.5 |
| D vitamini ile güçlendirilmiş yoğurt, 6 ons (180 mL) (daha yoğun şekilde zenginleştirilmiş yoğurtlar daha fazla günlük ihtiyacınızı sağlar) | 80 | 2 |
| Margarin, kuvvetlendirilmiş, 1 yemek kaşığı (15 g) | 60 | 1.5 |
| Sardalya, yağda konserve, süzölmüş, 2 sardalya | 46 | 1 |
| Karaciğer, sığır eti, pişmiş, 3,5 ons (100 g) | 46 | 1 |
| Tahıllar (227 g) | 40 | 1 |
| Yumurta, 1 bütün (D vitamini sarısında bulunur) | 25 | 0,6 |
| Peynir, İsviçre, 1 ons (29 g) | 6 | 0 |

YİYECEKLERİN KALSİYUM İÇERİĞİ

| Yiyecek | Miligram cinsinden kalsiyum |
|--|--|
| Süt (yağsız, %2 veya tam; [240 mL]) | 300 |
| Yoğurt [168 g]) | 250 |
| Portakal suyu (kalsiyumlu; [240 mL]) | 300 |
| Kalsiyumlu tofu (0,5 su bardağı [113 g]) | 435 |
| Peynir (1 oz [28 g]) | 195 ila 335 (sert peynir = daha yüksek kalsiyum) |
| Süzme peynir (0,5 su bardağı [113 g]) | 130 |
| Dondurma veya dondurulmuş yoğurt (0,5 su bardağı [113 g]) | 100 |
| Güçlendirilmiş süt ürünü olmayan sütler (soya, yulaf, badem; [240 mL]) | 300 ila 450 |
| Fasulye (0,5 su bardağı pişmiş [113 g]) | 60 ila 80 |
| Koyu, yapraklı yeşil sebzeler (0,5 su bardağı pişmiş [113 g]) | 50 ila 135 |
| Badem (24 bütün) | 70 |
| Portakal (1 orta boy) | 60 |

TEDAVİ ÖNERİLERİ-KANIT DÜZEYİ

- Vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazinin tedavisinde D vitamini suplementasyonu önerilir. Standart tedavi rejimi bulunmama ile 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).
- Osteoporozu olan hastalarda osteoporoz tedavisi osteomalazi tedavi edildikten sonra verilmelidir (Sınıf B).

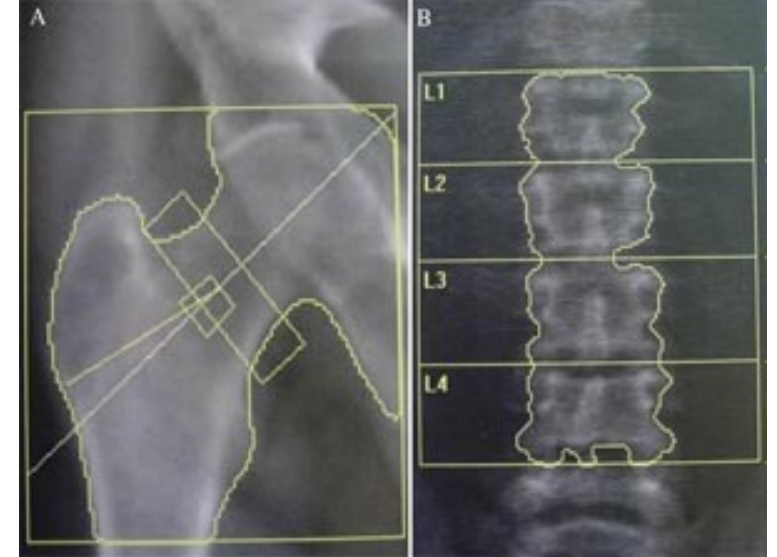
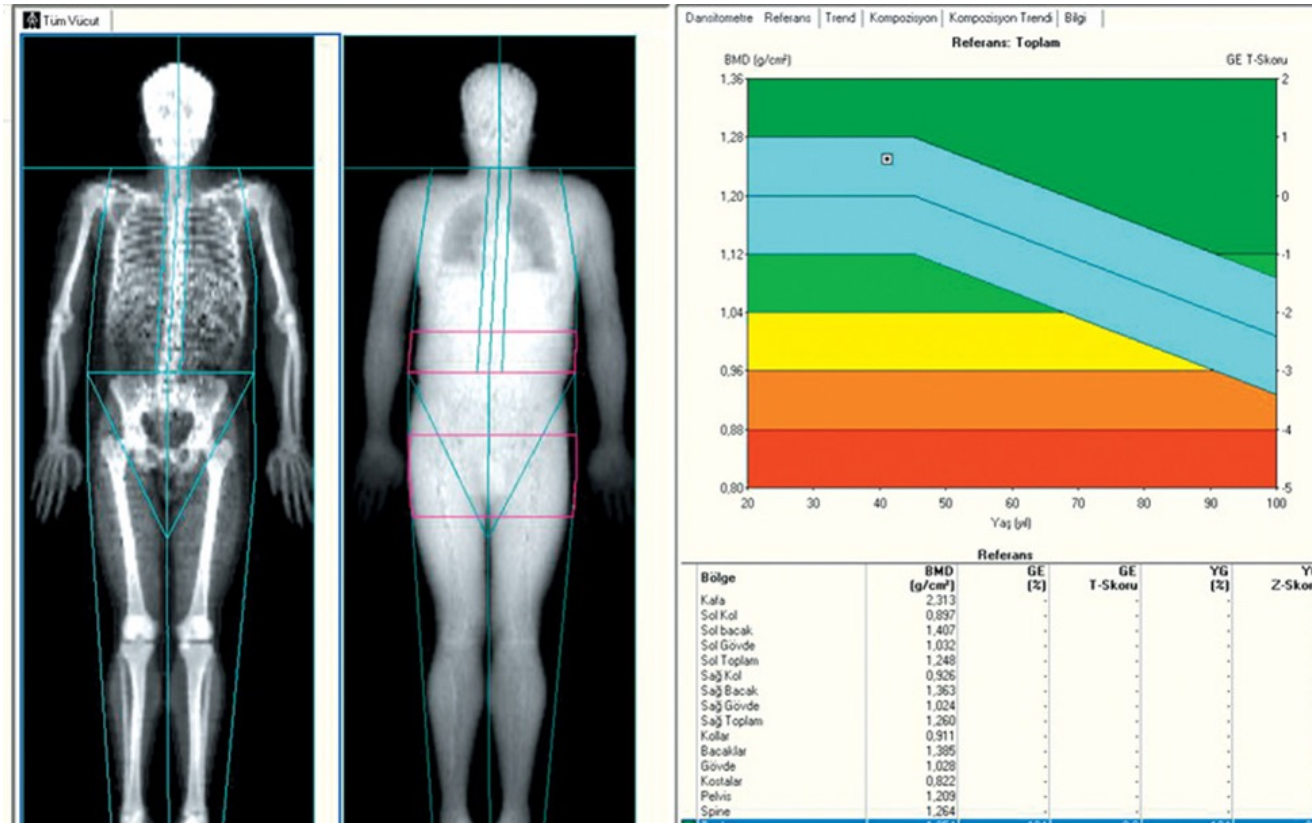


TEDAVİ TAKİBİ

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



- **Kemik mineral yoğunluğu(dexa)**, tedavi sonucu osteoidin mineralizasyonu değiştiği için tedavinin 3. ila 6. ayında ölçülebilir. Serum kalsiyumunun monitorize edilmesi erken hiperkalseminin saptanması için önemlidir.
- Yine **D vitamini dozunun ayarlanması için 3 ila 6 ayda bir 25(OH) vitamin D düzeyi kontrol edilmelidir**. Tedavi alırken idrar Ca düzeyi 100-250 mg/gün tutulmalıdır. İdrar Ca >250 mg/gün üzerine çıkarsa D vitamini ve kalsiyum dozu düşürülmelidir. İdrar Ca düzeyinde ve KMY'da artış osteomalazinin iyileştiğini gösterir.



- **Tedavi ile kas güçsüzlüğü ve kemik ağrıları, kemik kitlesinden ve kemik gücünden daha önce düzelir.** Osteomalazi iyileştikten sonra osteoporoz yönünden gerekirse antirezorbtif veya anabolik tedavi verilmelidir.
- Vitamin D toksisitesi (kalsidiol düzeyi >80-100 ng/mL) hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrolitiazis ve nefrokalsinoza bağlı böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. >>>>Klinik olarak susuzluk hissi, poliüri, baş ağrısı gibi hiperkalsemi belirtileri gelişir. Genelde D vitamini dozu 10 000 IU/gün altında görülmemektedir. Laboratuvar olarak serum kalsiyumunda artış olur, serum fosfor düzeyi normal veya artmış olabilir, kreatinin ve BUN düzeyinde artışın yanı sıra 25(OH) vitamin D düzeyinde aşırı yükselme, PTH' da azalma ve normal 1,25(OH) vitamin D düzeyi görülür.

KAYNAKÇA

- Uptodate
- TEMD Metabolik Hastalıklar Kılavuzu
- Türkiye Klinikleri