



T.C

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

PAGET HASTALIĞININ KLİNİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ
YANITLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Melike YAKARÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2023



T.C

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ BİLİM DALI

**PAGET HASTALIĞININ KLİNİK, DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ
YANITLARININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melike YAKARÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Özen ÖZ GÜL

Bursa-2023

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Şekiller Listesi.....	iii
Tablolar Listesi.....	iv
Özet.....	v
İngilizce Özet.....	vi
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	18
Tartışma ve Sonuç.....	27
Kaynaklar.....	31
Teşekkür.....	43
Özgeçmiş.....	44

KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CTx: Serum C-telopeptid

CYLD: Klindromatozis

DM: Diyabetes mellitus

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

KAH: Koroner arter hastalığı

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NFkB: Nükleer faktör kappa B

NTx: İdrar N-telopeptid

PINP: Prokollajen tip I N-terminal propeptid

RANKL: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand

SQSTM1: Sequestosome 1

TRAF6: Tümör nekroz faktör ilişkili faktör 6

VKİ: Vücut kitle indeksi

99mTc: Teknesyum- 99m

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Sequestosome 1(SQSTM1) gen mutasyonunda osteoklast aktivasyonu

Şekil-2: Oksipital kemikte osteoporozis circumscripta görünümü

Şekil-3: Kemik sintigrafisinde poliostatik paget hastalığı görünümü

Şekil-4: Hastaların komorbidite görülme sıklığı ve dağılımı

Şekil-5: Tedavi öncesi ve sonrası ALP Düzeylerinin Dağılımı



TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Paget hastalığında görülebilecek bulgular ve komplikasyonlar

Tablo-2: Paget hastalığında direkt grafilerde görülebilecek bulgular

Tablo-3: Paget hastalığının histopatoloji bulguları

Tablo-4: Paget hastalığında kullanılan ilaçlar ve tedavi dozları

Tablo-5: Hasta Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo-6: Hasta Demografik Ölçümlerin Normalliği, Betimsel İstatistikleri

Tablo-7: Hasta Klinik Bulgu Özelliklerinin Dağılımı

Tablo-8: Hasta Görüntüleme Bulgusu Özelliklerinin Dağılımı

Tablo-9: ALP Düzeylerinin Dağılımı

Tablo-10: Hastalarda Demografik Özellikler ile Cinsiyet İlişkisi

Tablo-11: Hastalarda Görüntüleme Bulguları ile Cinsiyet İlişkisi

Tablo-12: Hastalarda Klinik Ölçümlerin Tedavi Zamanına göre Karşılaştırılması

ÖZET

Kemiğin paget hastalığı çoğunlukla kemiğin birçok yerini tutabilen, kronik seyirli, nadir görülen, anormal kemik yapım ve yıkımı ile karakterize metabolik kemik hastalığıdır. Hastaların büyük bir bölümü asemptomatiktir. Hastalar rutin tetkiklerde alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği ya da radyolojik görüntülemelerde tipik paget hastalığı görüntüsü saptanmasıyla tanı alır. Semptomatik hastalarda başvurular genellikle kemik ağrısı nedeniyle olmaktadır. Tedavisinde bifosfonatlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda Paget hastalığı tanısı ile takipli hastaların klinik, biyokimyasal, radyolojik özellikleri, tedavi ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 2010-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Kemiğin Paget Hastalığı tanısı alan 35 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza 19 kadın, 16 erkek hasta dahil edilmiştir. Ortalama tanı konulma yaşı 59 olarak bulunmuştur. Hastaların %37,1'inde(13 hasta) hipertansiyon saptanmıştır. Hastaların %80,0'inde kemik ağrısı görülmüş, görülenlerin %25,9'unda bel tutulum görülmüştür. Hastaların %96,9'u tedavi almış, tedavi alanların %85,8'una zoledronat uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ALP düzeyi %88,6'sında yüksek iken tedavi sonrası bu oran %28,1'e düşmüştür.

Hastalarımızda en sık semptom kemik ağrısı, en sık tutulum pelvis ve spinal olarak bulunmuştur. 31 hastaya zoledronat uygulanmış ve tedavi öncesi ve sonrası ağrı ve ALP düzeyleri karşılaştırıldığında tam yanıt alındığı görülmüştür.

SUMMARY

Retrospective Evaluation of Clinical, Demographic Characteristics and Treatment Response of Paget's Disease

Paget's disease of bone is a metabolic bone disease characterized by abnormal bone formation and destruction, with a chronic course, rarely seen, mostly involving many parts of the bone. Most of the patients are asymptomatic. Patients are diagnosed with elevated alkaline phosphatase (ALP) in routine examinations or typical Paget's disease appearance on radiological imaging. Applications in symptomatic patients are usually due to bone pain. Bisphosphonates are used in its treatment. In our study, it was aimed to retrospectively evaluate the clinical, biochemical, radiological characteristics, treatment and treatment results of patients with Paget's disease.

The hospital files of 35 patients who were followed up with the diagnosis of Paget's disease of bone in the Endocrinology Department of Bursa Uludag University Hospital were scanned retrospectively. The clinical findings, laboratory and radiological results and respond of the treatments of these patients were examined. The mean age at diagnosis was 59 years, with 19 females and 16 males. Hypertension was found in 37.1% (13 patients). Bone pain was observed in 80.0% of the patients, and low back involvement was observed in 25.9% of the patients. 96.9% of the patients received treatment, and 85.8% of the treated patients received zoledronate. While pre-treatment ALP level was high in 88.6% of the patients, this rate decreased to 28.1% after treatment.

In our patients, the most common symptom was bone pain, the most common involvement was pelvis and spinal. Zoledronate was administered to 31 patients and a complete response was observed when pain and ALP levels were compared before and after treatment.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kemiğin Paget hastalığı iskelet sisteminde nadir görülen bölgesel artmış kemik döngüsü ve anormal kemik yeniden şekillenmesi ile karakterize kronik bir metabolik kemik hastalığıdır. 50 yaş üzerinde %3-4,5 oranında görülmektedir (1).

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik olarak en önemli gen sequestosome 1(SQSTM1) genidir. Hastalık sporadik ya da ailesel olabilir (2).

Sıklıkla tutulan bölgeler kafatası, omurga, pelvis ve alt ekstremitedeki uzun kemiklerdir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Semptomlar genellikle etkilenen kemiğin aşırı büyümesiyle ilişkilidir. Klinik olarak kemik ağrısı, kemik deformiteleri ve artrit sıklıkla görülmektedir (3).

Tanıda çoğunlukla biyokimyasal belirteç olarak alkalen fosfataz (ALP), görüntüleme olarak direkt grafi ve kemik sintigrafisi kullanılmaktadır.

Paget hastalığı tanısı klinik, radyolojik, biyokimyasal ve sintigrafik özellikler esas alınarak konulur. Tedavisi günümüzde bifosfanatlarla yapılmaktadır (4).

Bu çalışmada Paget hastalarının klinik, biyokimyasal, radyolojik özellikleri, tedavi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

1. Tanım ve Tarihçe

Kemiğin Paget hastalığı, tek veya çoklu iskelet bölgesinde artmış kemik döngüsü ve dokusu ile karakterize, malign olmayan, kronik seyirli, nadir görülen bir metabolik kemik hastalığıdır. Tüm kemiklerde görülebilmekle birlikte pelvis, omurga, kafatası ve alt ekstremité uzun kemikleri sıklıkla tutulan bölgelerdir. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tanı genellikle rutin biyokimya incelemesinde saptanan yüksek ALP seviyeleri veya herhangi bir nedenle yapılan görüntülemelerde kemik dokuda Paget hastalığı ile uyumlu görünüm saptanması ile konur (5).

1876'da İngiliz cerrah Sir James Paget, iskeletinde en az iki deforme olmuş bölgesi bulunan beş kişide osteitis deformans adını verdiği bu hastalığı tanımlamıştır (6). 1877'de yayınladığı makalesinde hastalığı; orta yaşta veya sonrasında başlayan, çok yavaş ilerleyen, uzun yıllar genel sağlık üzerine etkisi olmayan, kemiklerde şekil bozukluğu ve boyut artışı yaratan bir hastalık olarak tanımlamıştır. Kemikler büyür, yumuşar ve ağırlığı taşıyan kemikler kavisli ve şekilsiz hale gelir. Etkilenen kemiklerde ilerleyen dönemde yaygınlığı ve şiddeti değişebilen ağrılar eklenmekte olup romatizmal, gut veya nevraljik ağrı olarak tanımlanabilmektedir. Ölümden sonra kemikler incelendiğinde inflamasyonun sonuçları gözlenmektedir. Kemiklerdeki yumuşama büyüme, anormal yapılaşma ve artan kan akımı ile ilişkilidir (7,8).

1895'de X ışınlarının bulunmasıyla hastalığın aslında nadir görülen bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır. İlk röntgen raporu 1896 yılında yayınlanmış, ilk osteolitik lezyon 1901'de tanımlanmıştır (9,10). 1929'da Kay tarafından paget hastalarının serumlarında plazma ALP seviyelerinin artmış olduğu bildirilmiştir (11).

2. Epidemiyoloji

Paget hastalığı için risk faktörleri artan yaş, erkek cinsiyet ve etnik kökendir. Yaşla birlikte prevalansı artar. 50 yaşından sonra insidans on yılda bir yaklaşık iki katına çıkmaktadır. Kadınlarda ve erkeklerde eşit olarak görülmekle birlikte bazı çalışmalarda erkeklerde sıklığın biraz daha fazla olduğu bildirilmiştir. Hastalık İngiltere, Almanya, Fransa, İspanya, İtalya, Yunanistan gibi Avrupa ülkelerinde ve bu ülkelerden Güney Afrika ve Yeni Zelanda'ya göç edenlerde daha siktir. Asya ve Afrika ülkelerinde daha nadir görülmektedir (12,13).

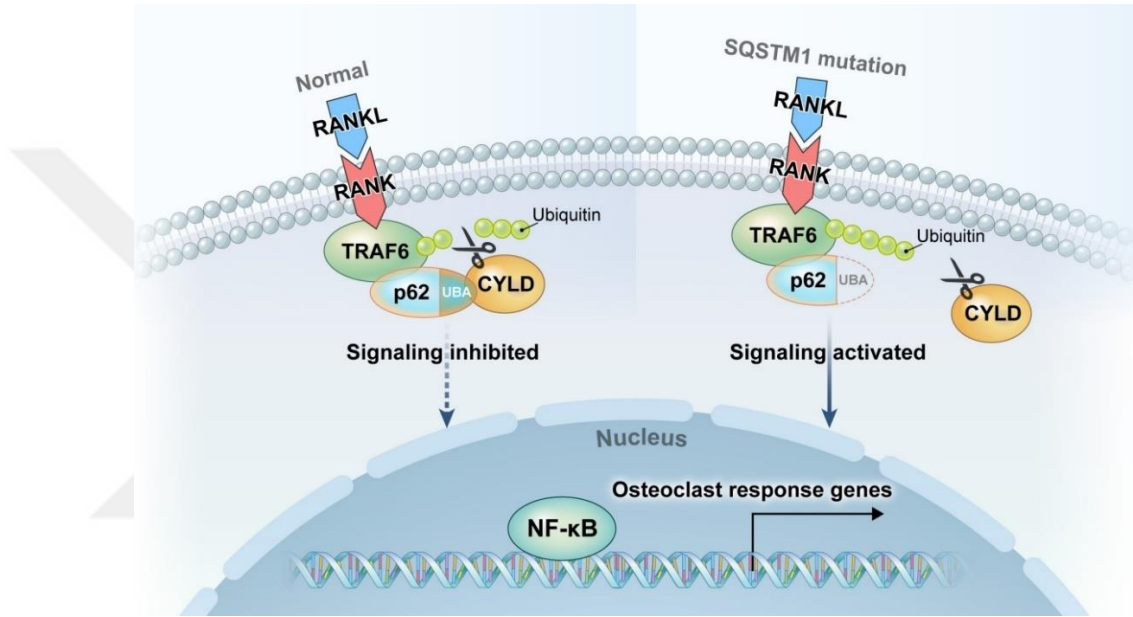
3. Etyoloji

Paget hastalığının nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin katkısıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ailesinde Paget hastalığı bulunanlarda riskin 7-10 kat arttığı bildirilmiştir (14).

Paget hastalığı sporadik ya da ailesel olabilir. Paget hastalığının birden fazla üyesinde meydana geldiği ilk kez 1883 yılında bildirilmiştir(15). Hastalık çoğunlukla otozomal dominant geçiş göstermekte olup Paget hastalığına sahip bireylerin 1.derece akrabalarının %12-40'ında hastalık çıkmaktadır (16).

Paget hastalığı ile ilişkili 15 genetik lokus tanımlanmıştır. Paget hastalığında en önemli gen SQSTM1 genidir(17). SQSTM1 genindeki mutasyon aile öyküsü olan hastalarda %40-50 sinde, sporadik hastalarda %5-10 unda saptanmaktadır. SQSTM1 geni p62 adı verilen bir proteini sentezlettirir. Bu mutasyonların 20'den fazlası p62 proteininin C terminalinde saptanmaktadır. Bu bölgenin özelliği ubiquitin bağlayabilmesidir. SQSTM1 geninde mutasyonlar p62 denilen proteinin ubiquitin ile bağlanmasını bozar (Şekil-1). Bu bağ-

lanmanın bozulması aberan reseptör aktivator nükleer kappa B ligand (RANKL) uyarılmış nükleer faktör kappa B (NFkB) sinyalini oluşturur ki bu da osteoklastogenezisi artırır (18). SQSTM1 mutasyonu taşıyanlarda hastalığın daha erken yaşlarda görüldüğü (<50), daha ağır seyrettiği, daha fazla kemik tutulumu, deformite ve fraktürle sonuçlandığı, daha yüksek penetrans gösterdiği bildirilmektedir (19,20).



Şekil-1: Sequestosome 1(SQSTM1) gen mutasyonunda osteoklast aktivasyonu. **SQSTM1** : Sequestosome 1, **RANKL**: Reseptör aktivator nükleer kappa B ligand, **NFkB** : Nükleer faktör kappa B, **TRAF6**: Tümör nekroz faktör ilişkili faktör 6, **CYLD**: Klindromatozis (21).

Paget hastalığında osteoklastlarda paramyxoviridae virüs ailesi inklüzyon cisimciklerine benzer yapılar görülmüş, bu nedenle bu hastalığa yavaş virüs enfeksiyonlarının yol açmış olabileceği düşünülmüştür. En çok kızamık virüsü ve solunum sinsityal virüs ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (22,23). Deneysel modellerde paramiksoviruslerin kemik döngüsünde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Kızamık virüsü nükleokapsit ekspresyonu artmış osteoklast-

lar ile pagetik osteoklastlar benzer fenotipik özellikte olduğu saptanmış ancak tüm çalışmalarda virüs varlığı gösterilememiştir (24,25).

Kemiğin Paget hastalığının prevalansı, insidansı ve klinikteki hızlı değişikliklerde çevresel faktörlerin büyük rolü olduğu düşünülmektedir. Diyetteki kalsiyum ve D vitamini eksikliği, çevresel toksinlere maruz kalma, biyomekanik yükleme veya iskelet travması dahil olmak üzere çeşitli çevresel faktörler öne sürülmüştür. Hastalık patogenezinde, osteoklastlardaki makrotofaji kritik rol oynamaktadır. Hipoksi, oksidatif stres veya besin yoksunluğu gibi nedenlerin otofajiyi indüklediği bilinmektedir (26,27).

4. Klinik Bulgular

Paget hastalığı tanısı genellikle rastlantısal olarak konmaktadır. Vakaların %50'si asemptomatiktir. Halsizlik, çabuk yorulma, baş dönmesi gibi hastalığa spesifik olmayan semptomların yanında tutulum olan kemik bölgelerinde ağrı, lokal ısı artışı ve fraktürler görülebilir. Hastalığın klasik belirtileri arasında kemik ağrısı, etkilenen kemiklerde deformasyonlar, fraktür, işitme kaybı, sinir kökü sıkışmasına ait bulgular ve baş ağrısı bulunmaktadır.

Hastalarda en sık görülen şikayet kemik ağrısıdır. Yapılan bir çalışmada hastaların %73'ünde görüldüğü bildirilmiştir (28). Ağrı primer olarak pagetik lezyondan kaynaklanabileceği gibi sekonder nedenlere bağlı da gelişebilir. Tutulan kemiklerde ağrı devamlı olup, dinlenmekle geçmez. Zonklayıcı karakterdedir. Lezyon üzerine basmakla ya da yük binmesiyle tipik ağrı ortaya çıkar. Ağrı genellikle geceleri artar.

Paget hastalığı her kemiği tutabilirse de, en çok sakrum ve pelvis, vertebra, femur, kafatası, tibia, humerus, kostalar ve klavikulada görülür. Eller (%2), ulna (% 2), ayaklar, skapula (% 2), mandibula (% 1), sternum (% 1) ve yüz kemikleri çok nadiren tutulur (5).

Kranyumun tutulumunda asimetrik genişleme sonucu şapka boyutunda artış görülmektedir. Kohlear tutuluma bağlı işitme kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik hissi yine tutuluma bağlı görülebilen diğer semptomlardır. Nadiren hidrocefali, dengesiz yürüyüş, demans, kemik kanlanması artmasına sonucu gelişen vasküler çalmaya bağlı apati gibi nörolojik sekeller saptanabilir. Kranyumdaki ostiumların daralması ile kranyal sinirler (özellikle 2. ve 8.sinirler) bası altında kalabilir (29). Çene kemiklerinin tutulması ile diş etleri şişer ve infekte olabilir. Protezler zarar görür.

Omurga tutulumunda vertebral kemiklerde büyüme sonucu sinir köklerinde bası semptomları ortaya çıkar. Medulla spinalis giderek sıkışabilir. Ağrı genellikle nörolojik kökenlidir. Ağrı, dizestezi, felç, radikülopati meydana gelebilir.

Uzun kemiklerde eğilme şeklinde deformiteler izlenebilir. Tibia ve femur tipik olarak anteriora ve anterolaterale eğilir. Eğilmeler sonucu postür bozukluğu, yürüyüş değişiklikleri görülebilir. Tutulan bölgedeki kemik ve çevresindeki yumuşak dokuya artan kan akışı nedeniyle deri sıcaklığında artış saptanabilir. Uzun kemiklerdeki pajetik lezyonların en sık neden olduğu komplikasyon travmatik ve patolojik fraktürlerdir (30).

Yapılan sistematik bir analizde hastaların ilk tanı aldıklarında kemik deformiteleri %21,5, işitme kaybı %8,9, patolojik fraktürler %8,5 oranında saptanmıştır (28).

Etkilenen eklemlerde artrit bulguları sıklıkla görülür, artmış mekanik strese bağlı olarak sırt ve eklem ağrısı, osteoartrit olasılığı da artar. Karpal tünel, tarsal tünel sendromlarına rastlanabilir.

Paget hastalığında kemik döngüsündeki artışa bağlı olarak ürik asit düzeyinde artış ve buna bağlı olarak gut hastalığı görülebilir. Restriktif akciğer hastalığı ortaya çıkabilir. Oküler fundusta anjioid çizgiler oluşması Paget hastalığı için tipiktir. Paget hastalığının Peyronie Hastalığı ve primer hiperparatiroidi birliktelikleri bildirilmiştir (31). Çok uzun süre devam eden yaygın paget lezyonlarında, osteojenik sarkoma dönüşüm olabilir. Fibrosarkom, kond-

rosarkom ve retikülosarkom ve dev hücreli malign tümörler de bildirilmiştir (6). Tablo-1'de Paget hastalığında görülen semptomlar ve komplikasyonları verilmiştir.

Tablo-1: Paget hastalığında görülebilecek bulgular ve komplikasyonlar (14)

Sistem	Komplikasyon
Kas-İslelet	Kemik ağrısı Kemik deformitesi Osteoartrit Asetabular protrüzyon Fraktür Spinal stenoz İşitme kaybı Kulak çınlaması
Nörolojik	Spinal stenoz Beyin sapı basısı Artmış serebrospinal sıvı basıncı Periferik sinir tuzal nöropatileri
Kardiyovasküler	Yüksek debili kalp yetmezliği Artmış kardiyak output Aortik stenoz Ateroskleroz Endokardiyal kalsifikasyon İmmobilizasyon hiperkalsiüri
Metabolik	Hiperkalsemi Hiperuremi Nefrolitiazis
Neoplastik	Sarkom (osteosarkom, kondrosarkom, fibrosarkom) Dev hücreli tümör

5. Laboratuvar

Paget hastalığında kemik yıkımı ve yapımı artmıştır. Kemik döngüsü biyokimyasal belirteçlerle değerlendirilebilir. Serum ALP düzeylerindeki artış hastalığın aktivitesini göstermektedir. Tek veya küçük kemik tutulumlarında total ALP seviyesinde artış gözlenmeyebilir, kemik spesifik alp artmış olabilir. Hastalarda total ALP düzeyini etkileyebilecek karaciğer hastalığı veya hamilelik varlığında kemiğe spesifik ALP bakılması hastalık varlığını değerlendirmede daha uygun olacaktır (32).

Paget hastalığında kemik yapım ve kemik yıkım belirteçleri yüksek saptanabilir. Aktif hastalığı olanlarda prokollajen tip I N-terminal propeptid (PINP), serum C-telopeptid (CTx), idrar N-telopeptid (NTx), idrar hidroksi prolin düzeyleri genellikle artmıştır. Belirteçlerdeki artış hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile orantılıdır.

Paget hastalarında serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal olması beklenir. Kırık varlığında ya da ağır deformiteleri bulunan hastalarda immobilizasyona bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilmektedir. Hiperparatiroidinin eşlik ettiği hastalarda da hiperkalsemi görülebilir. Yine kemik metastazı olan hastalarda hiperkalsemi görülmesi olasıdır (30). Hastaların önemli bir kısmında ürik asit düzeyi yüksek saptanabilir.

Paget hastalığının tipik bulgusu; yüksek plazma total ALP, normal serum kalsiyum ve normal 25-hidroksi-D vitamini seviyesine sahip (dolayısıyla osteomalaziye olası kılmayan) ve hepatobiliyer hastalığa dair kanıt bulunmayan genel olarak sağlıklı, yaşlı bir yetişkindir (33).

Biyokimyasal belirteçler tanı koyma sırasında hastalığın varlığı açısından öneme sahip olmasının yanında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve hastalık aktivitesinin takibinde de yol göstericidir.

6. Görüntüleme

Paget hastalığının tanısı direkt grafilerle konabilir. X-ray de osteolitik alanlar, kortikal kalınlaşma, korteks-medulla ayırımı kaybı, trabeküler kalınlaşma, osteoskleroz, kemik genişlemesi görülebilmektedir (5) (Tablo-2).

Tablo-2: Paget hastalığında direkt grafilerde görülebilecek bulgular (5)

Osteolitik alanlar
Kortikal kalınlaşma
Korteks ve medulla ayırımının kabolması
Trabeküler kalınlaşma
Osteosklerozis
Kemik genişlemesi
Kemik deformiteleri

Erken dönemde direkt grafilerde osteolitik lezyonlar hakimdir. Kranyum tutulumu varlığında, osteoklastik aktivite artışını gösteren lokal radyolusent alan görülür. Bu tipik görünüme ‘osteoporozis sirkumskripta’ adı verilmiştir (Şekil-2). Bu lezyonlar en sık oksipital ve frontal bölgede görülmektedir. Alt ekstremité uzun kemiklerde metafizden başlayan rezorpsiyon alanı ters V şeklinde aşağı iner. Osteolitik ve osteoblastik alanların bir arada olduğu görünüme ‘atılmış pamuk yünü’ adı verilmiştir (34).

Osteolitik ve sklerotik lezyonlar hastalığın ilerleyen dönemlerinde bir arada görülebilir. Tutulan vertebra gövdelerinde ‘resim çerçevesi’ adı verilen kortikal kalınlaşma izlenebilir. Özellikle uzun kemiklerde zamanla eğilmeler gözlenebilir, konveks yüzlerinde fissür kırıkları izlenebilir.



Şekil-2: Oksipital kemikte osteoporozis circumscripta görünümü (35)



Şekil-3: Kemik sintigrafisinde poliostatik paget hastalığı görünümü

Paget hastalığını radyolojik olarak bir diğer değerlendirme yöntemi kemik sintigrafisidir. Paget hastalığında artmış kan akımı ve kemik döngüsüne bağlı radyonükleit (^{99m}Tc) tutulumunda artış söz konusudur. Kemik sintigrafisi paget lezyonlarının saptanmasında direkt grafiye göre daha sensitiftir. Hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi vermektedir. Tek seferde tüm iskelet sisteminin taranmasına olanak sağlamaktadır (Şekil 3). Ancak kemik sintigrafisi paget hastalığı için direkt grafilere göre daha az spesifiktir. Tutulan bölgelerin direkt grafi ile değerlendirilmesi daha uygun olacaktır (36) .

Diğer görüntüleme yöntemlerine ortopedik veya nörolojik gibi komplikasyonları değerlendirmede, ya da malignite şüphesi durumunda başvuru yapılabilir. Bu amaçla bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir (37).

7. Patoloji

Paget hastalığındaki başlıca histolojik görünüm anormal kemik mimarisidir. Farklı kemiklerde veya aynı kemikte aynı zamanda görülebilen, litik faz, litik ve blastik kombine faz ve hastalığın seyrinde geç dönemde görülen sklerotik fazdan oluşur (14).

Paget hastalığının karakteristik histopatolojik görünümü anormal lameller kemiktir. İlk olarak kemiğin lokalize bir bölgesinde osteoklastik kemik rezorpsiyonunda artış gözlenir. Bu lokalize osteolizis izlenen alanlar, uzun kemiklerde gelişen litik, kama gibi veya kafatasında sınırlı osteoporotik alanlar (osteoporosis circumscripta) olarak görülür. İkinci faz da ise kemik yıkımındaki anlamlı artış, çok fazla sayıdaki osteoblastlarla kemik yapımında hızlı artışa neden olur. Düzensiz ve aşırı bir kemik yapımı görülür. Yeni yapılan kemik embriyodakine benzer 'örgü' yapısındadır. Ancak kollajen fibriller normal kemik yapımında lineer iken, burada rastgele depolanmıştır. Havers sistemi bulunmaz. Fazla hücreli aktivite trabeküler kemiğin karmakarışık,

mozaik paternde gelişimine neden olur. Yeni oluşan kemik ağır ve serttir. Re-zorbe olan kemik yerine konulur ve kemik iliği alanı kan damarlarında aşırı artış gözlenir. Bunun sonucunda kemik hipervasküler duruma gelir. Sonuçta hipersellularite azalır, yerini pajetik kemiğe bırakır. Sklerotik faz da ise normal kemikten daha zayıf olan, organize olmayan paternde kemik oluşur. Genellikle, hastalarda bütün fazlar aynı anda birçok odakta görülür (26). Tablo-3 te Paget hastalığında görülen histopatolojik bulgular verilmiştir.

Tablo-3: Paget hastalığının histopatoloji bulguları

Dev multinükleer osteoklastlar (100 nükleuslu)
Osteoblast sayısı ve kemik formasyonunda artma
Trabeküler düzeyde artmış osteoskleroz, trabeküler elemanlarda kalınlaşma
Osteosit sayısında artma, fakat kanalikül ağında organizasyon azalması ve lamellar yapılardan fakir oluş

8. Tedavi

Paget hastalığının tedavisinde ilk amaç hastalığın aktivitesini kontrol altına almaktır. Uzun dönemde ise hastalığın ilerlemesini önlemek ve mümkünse hastalığın komplikasyonlarını azaltmaktır. O halde ağrının kesilmesi, kemik döngüsü ve histolojinin normalleşmesi, litik pajet lezyonlarının iyileşmesi, hayat kalitesinin düzeltilmesi, komplikasyonların önlenmesi, operasyon öncesinde kanlanmanın azaltılması tedavi hedefleri arasında sayılabilir.

Tedavinin temelini pajetik osteoklastları baskılayabilen ajanlar oluşturur. Bunun yanı sıra anti-pajetik tedaviye ek olarak sinir basısı ya da osteo-artrozdan oluşan ağrıların tedavisinde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, analjezikler, gabapentin, pregabalin verilebilir (36).

Anti-pajetik tedavi endikasyonları; kemik ağrısı, biyokimyasal olarak aktif pagetik lezyonların yüksek riskli bölgelerde bulunması, plazma total ALP seviyesi normalin üst sınırının 2-4 katı olması, immobilizasyon nedeniyle hiperkalsemi varlığı, vertebral tutulumuyla ilişkili nörolojik hasar varlığı, yüksek çıkışlı konjestif kalp yetmezliği olması, ortopedik cerrahi hazırlığı yapılması, işitme kaybı, şekil bozukluğu gibi komplikasyonların önlenmesi olarak sayılabilir (4).

Antirezorptif tedavi 3 sınıfa ayrılabilir; bifosfonatlar, kalsitonin ve denosumab. Paget hastalığında bifosfonatlar ve kalsitonin kullanılmaktadır. Denosumab kullanılan vaka çalışmaları bildirilmiştir (38). Günler ve haftalar içinde kemik rezorpsiyonu azaltarak haftalar aylar içinde de kemik döngüsünü baskırlarlar. Paget hastalığında kullanılan ilaçlar ve tedavi dozları Tablo-4'te verilmiştir.

8.1. Bifosfonatlar

Paget hastalığında kemik rezorpsiyonunu önlemek için ve özellikle yüksek kemik döngüsü olan bölgelerde yoğunlaştıkları için bifosfonatlar tedavide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Bifosfonatlar pirofosfat analogları olup osteoklast aktivitesini baskırlar .

Oral bifosfonatlardan alendronat, risedronat, tiludronat ve etidronat Paget hastalığı tedavisinde kullanılabilir. Etidronat 5 mg/kg/gün dozunda 6 ay sureyle kullanılabilir. Vakaların %60'ında alkali fosfataz baskıladığı gösterilmiştir. Fakat etidronat kemik mineralizasyonunu bozabildiği için bazı hastalarda ağrılar şiddetlenebilir. Risedronat 2 ay sureyle günde 30 mg olarak verilebilir. ALP'de %73 baskıladığı gösterilmiştir. Alendronat günlük 40 mg dozunda 6 ay sureyle kullanılabilir. Vakaların %70-80'inde ALP 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 infuze 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 ALP normalleşmektedir.

Zoledronat 5 mg dozunda 15 dakika infüzyon olarak verilebilir. ALP düzeyini %90 baskılamaktadır. Uygulama sonrasında gribe benzer bir tablo görülebilmektedir.(33)

PRISM çalışması 3 yıllık randomize bir çalışma olup Paget hastalarında yapılmış en büyük çalışmadır. 1324 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 bifosfonat tedavisine geçilmiştir. Sonuç olarak iki tedavinin birbirinden farklı olmadığı ileri sürülmüş, yoğun tedavi grubunda nonsteroid anti inflamatuvar kullanımının azaldığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmanın çok eleştirilen yönleri vardır. Bu çalışmada yalnızca pajetik kemiklerin kırıkları değil tüm kırıkların değerlendirilmesi doğru bulunmamıştır. Paget hastalığı için 3 yıllık izlem çok kısa bulunmuş, bu kadar kısa süre zarfında komplikasyonların (sağırılık, ortopedik sonlanım noktaları gibi) ortaya çıkamayacağı ileri sürülmüştür (39,40).

Paget hastalığında ilk seçenek bifosfanat zoledronattır. Uzun dönemde tedavi etkinliğinin diğer bifosfonatlara göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Tedavi sonrasında ALP düzeyinde %96 baskılama ve hastalarda 5-6 yıl süren remisyon sağladığı gösterilmiştir (41,42).

Paget hastalığı genellikle yaşlılarda teşhis edilmektedir. Bu yaş grubunda D vitamini eksikliği de çok sıktır. Hastalarda vitamin D düzeyi >30 mg/mL hedeflenmelidir. Bifosfonat başlanması durumunda hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi gelişebileceğinden, her hastaya 500-1000 mg kalsiyum replasmanı ve 400-800 U D vitamini verilmesi gerekir.

8.2. Kalsitonin

Oral veya parenteral bifosfonatları tolere edemeyen, renal fonksiyon bozukluğu veya yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalarda kalsitonin kullanılabilir. Kalsitonin parenteral olarak her gün 50-100 İU dozunda semptomlar düzelene kadar kullanılabilir. Daha sonra haftada 3 gün 50-100 İU 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. Etkisinin zayıflığı

ve tedavi kesildiğinde hastalığın nüks etmesi nedeniyle özel durumlar hariçinde günümüzde kullanılmamaktadır (43,44).

8.3. Denosumab

Denosumab, RANKL'a karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorudur. Osteoporoz tedavisinde potent bir antirezorptif tedavi olarak kullanılmaktadır. Eki mekanizması göz önünde bulundurulduğunda Paget hastalığında kullanılabilecek bir ajan olabilir ancak rutin tedavide uygulanması açısından yeterli kanıt şu an için bulunmamaktadır.

Tablo-4: Paget Hastalığında kullanılan ilaçlar ve tedavi dozları (12)

Tedavi	Kullanım şekli
Kalsitonin	50-100 U/gün, subkutan, haftada 3 gün, 6-18 ay boyunca
Etidronat	400 mg/gün, 3 ay boyunca
Tiludronat	400 mg/gün, 3 ay boyunca
Pamidronat	30-60 mg/gün, intravenöz, 3 gün boyunca
Alendronat	40 mg/gün, 6 ay boyunca (2-6 yıl arasında tekrar tedavi gerekebilir)
Risedronat	30 mg/gün, 2 ay boyunca (1-5 yıl arasında tekrar tedavi gerekebilir)
İbandronat	6-12 mg, intravenöz (sadece kısa dönem etkileri bilinmektedir)
Zoledronat	5 mg, intravenöz, tek doz (5 yıl içinde nadiren tekrar tedavi gerekmektedir)
Denosumab	60 mg, subkutan, her 6 ayda (sadece vaka raporları vardır)

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27 Temmuz 2022 tarih ve 2022-15/11 no'lu kararı ile etik kurul onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır. Kemiğin Paget hastalığı tanısı konulan ve çalışmamızın dâhil edilme kriterlerine uyan 35 hastanın dosyaları ayrıntılı olarak incelenmiştir.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

2010-2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Kemiğin Paget Hastalığı tanısı alan 62 hastanın dosyası incelendi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri: Elektronik kayıtların yeterli veriyi içermesi, 18 yaşından büyük olması, radyografilerinde veya radyoizotop kemik taramalarında tipik Paget Hastalığı ile uyumlu lezyonu olması, plazma total ALP seviyesi laboratuvar üst sınırının üstünde olması, kemik biyopsisi yapılan hastalarda patolojik tanı olarak Paget hastalığı ile uyumlu bulguları olması olarak belirlendi.

62 hasta içerisinde 27 hastanın hastane bilgi yönetim sistemindeki verilerine ulaşılabilmesi, düzenli takiplerine gelmemiş olmaması veya tanısının şüpheli olması nedeniyle çalışmamızdan çıkarılmıştır. Çalışmamızın istatistiksel analizleri 35 hasta üzerinden yapılmıştır.

Hastaların bilgileri hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara, alkol, VKI, başvuru semptomları, başvuru anındaki bulguları, komorbiditeleri, biyokimyasal ve hormonal değerleri ve görüntüleme sonuçları dosyalarından kayıt edilerek yapıldı.

3. İstatistiksel Analiz

Ölçümlerin, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesi için yapılan bir işlem çarpıklık ve basıklık değerlerinin hesaplanmasıdır. Ölçümlerden elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir (Hopkins ve Weeks, 1990, 717-729). Normal dağılımı sağlayan ölçümler için parametrik testler, sağlamayan ölçümler için ise parametrik olmayan yöntemler kullanılması uygundur. Çalışmada ölçümler ile ilgili analizlerde katsayılara göre uygun istatistiksel testler kullanılmıştır.

Verilerin analizi SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans ve yüzde (n(%)), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma ($Ort \pm ss$), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada belirlenen takip süresinin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t, gruplu değişkenler (ALP düzeyi, cinsiyet) arasındaki ilişkilerde Kikare testi, tekrarlı ölçümler arasındaki fark ise bağımlı gruplar t/Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Kikare testi; gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesinde kullanılan test tekniğidir. Bağımsız gruplar t; bağımsız iki grubun nicel bir değişken açısından karşılaştırılmasında kullanılan test tekniğidir. Bağımlı gruplar/Wilcoxon; tekrarlı ölçümler arasındaki farkın incelenmesinde kullanılan test tekniğidir.

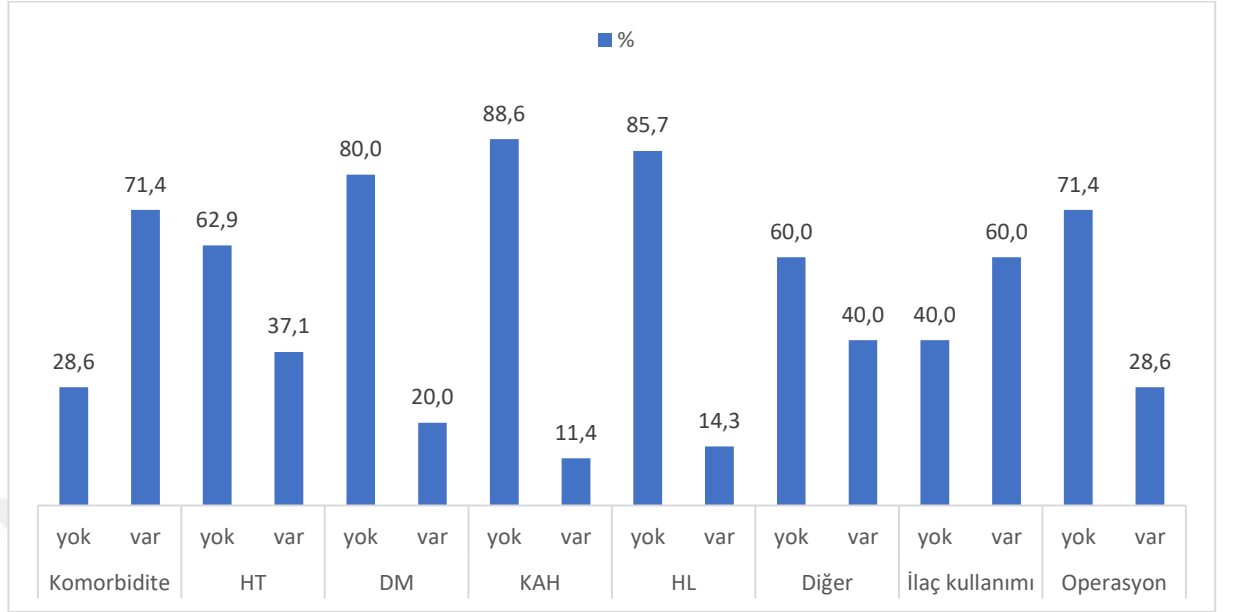
BULGULAR

Hastaların %65,7'sinin tanı yaşı 65 altıdır. Hastaların tanı anı yaş ortalaması 59,9'dır (Tablo-6). Hastaların %54,3'ü kadın, %45,7'si erkektir. %71,4'ünde komorbidite görülmüştür. Hastaları%37,1'inde hipertansiyon %20,0'sinde diyabetes mellitus, %11,4'ünde koroner arter hastalığı, %14,3'ünde hiperlipidemi, %40,0'ında diğer hastalıklar görülmüştür (Şekil-4). Hastaların %60,0'ı ilaç kullanmakta, %28,6'sı operasyon geçirmiş, %2,9'unda aile özgeçmişi bulunmaktadır. Hastaların %17,1'inde sigara kullanımı, %2,9'unda alkol kullanımı vardır (Tablo-5).

Tablo-5 : Hasta Demografik Özelliklerinin Dağılımı

		n (%)
Tanı yaşı	65 altı	23 (65,7)
	65 ve üstü	12 (34,3)
Cinsiyet	Kadın	19 (54,3)
	Erkek	16 (45,7)
Komorbidite		25 (71,4)
HT		13 (37,1)
DM		7 (20)
KAH		4 (11,4)
HL		5 (14,3)
Diğer		14 (40)
İlaç kullanımı		21 (60)
Operasyon		10 (28,6)
Aile özgeçmişi		1 (2,9)
Sigara		6 (17,1)

HT:Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **HL:** Hiperlipidemi



Şekil-4: Hastaların komorbidite görülme sıklığı ve dağılımı.
HT:Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **HL:** Hiperlipidemi

Tablo-6: Hasta Demografik Ölçümlerin Normalliği, Betimsel İstatistikleri

		Takip süre- si (ay)	Yaş	Tanı anı yaşı
N	Valid	33	35	35
	Missing	2	0	0
Mean		51,7909	67,57	59,66
Median		30,1667	66,00	61,00
Std. Deviation		50,11378	8,942	9,219
Skewness		0,715	0,176	0,021
Std. Error of Skewness		0,409	0,398	0,398
Kurtosis		-0,914	-0,824	-0,834
Std. Error of Kurtosis		0,798	0,778	0,778
Minimum		0,03	51	42
Maximum		156,13	86	78

Hastaların %2,9'unda baş ağrısı, %80,0'inde kemik ağrısı görülmüş, görülenlerin %25,9'unda bel ağrısı görülmüştür. Hastaların %2,9'unda fraktür, %17,1'inde rastlantısal bulgu görülmüştür (Tablo-7).

Tablo-7: Hasta Klinik Bulgu Özelliklerinin Dağılımı

	n (%)	
Baş ağrısı	1 (2,9)	
Kemik ağrısı	28 (80)	
Kemik ağrısı türü	Bacak	3 (8,6)
	Bel	9 (32,1)
	Diz	4 (14,8)
	Femur	4 (14,8)
	Kalça	5 (18,5)
	Sırt	3 (8,6)
	Yaygın	1 (3,7)
Fraktür	1 (2,9)	
İşitme kaybı	0 (0)	
Sağırılık	0 (0)	
Rastlantısal	6 (17,1)	

Hastaların %24,2'sinde kranial, %60,6'sında pelvis, %51,5'inde spinal, %40,6'sında femur, %18,2'sinde tibia, %3,0'ünde skapula, %9,1'inde kosta, %9,1'inde sternum, %27,3'ünde sakrum, %15,2'sinde humerus, %3,0'ünde klavikula, ulna, radius, kalkaneus, mandibula tutulumu görülmüştür (Tablo-8).

Tablo-8: Hasta Görüntüleme Bulgusu Özelliklerinin Dağılımı

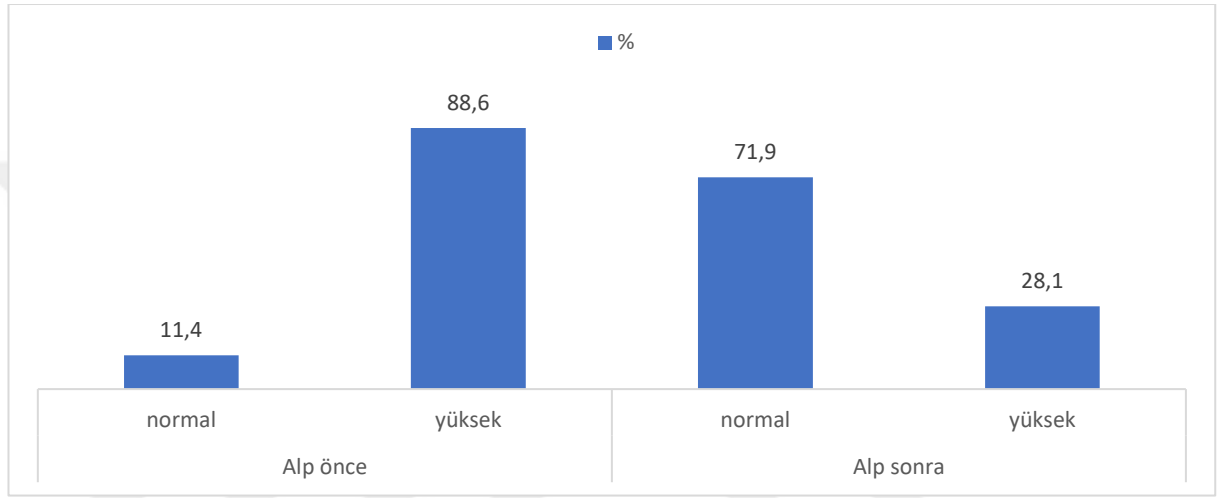
	n (%)
Kranial	8 (24,2)
Pelvis	20 (60,6)
Spinal	17 (51,5)
Femur	13 (40,6)
Tibia	6 (18,2)
Skapula	1 (3)
Kosta	3 (9,1)
Sternum	3 (9,1)
Sakrum	9 (27,3)
Humerus	5 (15,2)
Klavikula	1 (3)
Ulna	1 (3)
Radius	1 (3)
Kalkaneus	1 (3)
Mandibula	1 (3)

Hastaların %31,4'ünde patoloji çalışılmış, %96,9'u tedavi almış, %85,8'una zoledronat, %2,9'suna risedronat, %5,7'sine aledronat uygulanmıştır. Hastaların, %45,2'sinde bifosfonat tedavisi sonrasında profilaksi başlanmış, profilaksi olarak %57,1'ine hem kalsiyum hem de D vitamini reçete edilmiş. Hastaların %9,7'sinde tedavi sonrasında görülmüş, görülenlerin %66,7'sinde hipokalsemi gözlenmiştir. Hastaların tamamında yanıt alınmıştır.

Hastaların tedavi öncesi ALP düzeyi %88,6'sında yüksek iken tedavi sonrası bu oran %28,1'e düşmüştür (Tablo-9, Şekil-5).

Tablo-9 : ALP Düzeylerinin Dağılımı

		n (%)
Alp tedavi öncesi	Normal	4 (11,4)
	Yüksek	31 (88,6)
Alp tedavi sonrası	Normal	23 (71,9)
	Yüksek	9 (28,1)



Şekil-5: Tedavi öncesi ve sonrası ALP Düzeylerinin Dağılımı

Hastaların cinsiyeti ile demografik özellikleri, görüntüleme bulguları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Tablo-10'da demografik özelliklerin ve Tablo-11'de görüntüleme bulgularının cinsiyet ile ilişkili istatistiği gösterilmiştir.

Tablo-10: Hastalarda Demografik Özellikler ile Cinsiyet İlişkisi

		Kadın	Erkek	p
Tanı yaşı	65 altı	13 (68,4)	10 (62,5)	0,992
	65 ve üstü	6 (31,6)	6 (37,5)	
Komorbidite	Yok	5 (26,3)	5 (31,3)	0,999
	Var	14 (73,7)	11 (68,8)	
HT	Yok	12 (63,2)	10 (62,5)	0,999
	Var	7 (36,8)	6 (37,5)	
DM	Yok	13 (68,4)	15 (93,8)	0,096
	Var	6 (31,6)	1 (6,3)	
KAH	Yok	18 (94,7)	13 (81,3)	0,312
	Var	1 (5,3)	3 (18,8)	
HL	Yok	17 (89,5)	13 (81,3)	0,642
	Var	2 (10,5)	3 (18,8)	
Diğer	Yok	11 (57,9)	10 (62,5)	0,999
	Var	8 (42,1)	6 (37,5)	
İlaç kullanımı	Yok	7 (36,8)	7 (43,8)	0,945
	Var	12 (63,2)	9 (56,3)	
Operasyon	Yok	14 (73,7)	11 (68,8)	0,999
	Var	5 (26,3)	5 (31,3)	
Aile özgeçmişi	Yok	18 (94,7)	16 (100)	0,999
	Var	1 (5,3)	0 (0)	
Sigara	Yok	16 (84,2)	13 (81,3)	0,999
	Var	3 (15,8)	3 (18,8)	
Alkol	Yok	19 (100)	15 (93,8)	0,999
	Var	0 (0)	1 (6,3)	
Takip süresi ^t		45,88±45,53 (30)	58,88±55,9 (33)	0,467

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare, t testleri

HT:Hipertansiyon, **DM:** Diyabetes mellitus, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **HL:** Hiperlipidemi

Tablo-11: Hastalarda Görüntüleme Bulguları ile Cinsiyet İlişkisi

	Kadın	Erkek	P
Kranial	6 (33,3)	2 (13,3)	0,242
Pelvis	11 (61,1)	9 (60)	0,999
Spinal	9 (50)	8 (53,3)	0,999
Femur	7 (41,2)	6 (40)	0,999
Tibia	2 (11,1)	4 (26,7)	0,375
Skapula	1 (5,6)	0 (0)	0,999
Kosta	1 (5,6)	2 (13,3)	0,579
Sternum	2 (11,1)	1 (6,7)	0,999
Sakrum	3 (16,7)	6 (40)	0,239
Humerus	3 (16,7)	2 (13,3)	0,999
Klavikula	1 (5,6)	0 (0)	0,999
Ulna	1 (5,6)	0 (0)	0,999
Radius	1 (5,6)	0 (0)	0,999
Kalkaneus	1 (5,6)	0 (0)	0,999
Mandibula	1 (5,6)	0 (0)	0,999

**p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Kikare testi*

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ALP düzeyleri ile demografik özellikleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Hastaların tedavi öncesi trombosit, açlık kan şekeri, ALP, Kemik ALP, laktat dehidrogenaz, kalsiyum, D vitamini, parathormon ölçümleri ile tedavi sonrası trombosit, açlık kan şekeri, ALP, Kemik ALP, laktat dehidrogenaz, kalsiyum, D vitamini, parathormon ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p<0,05$). Hastalarda tedavi sonrasında trombosit (214425,31), ALP

(127,41), Kemik ALP (26,59), kalsiyum (9,18), laktat dehidrogenaz (189,5) ölçümleri daha düşük, açlık kan şekeri (111,31), D vitamini (24,75), parathormon (113,85) ölçümleri daha yüksektir. Diğer ölçümlerde fark anlamlı değildir (Tablo-12).



Tablo-12: Hastalarda Klinik Ölçümlerin Tedavi Zamanına göre Karşılaştırılması

		Ort±ss	M	p
Wbc	Önce Sonra	7039,71±1770,52 6889,69±1776,51	6730 6835	0,898
Hgb	Önce Sonra	13,33±1,36 13,36±1,4	13 14	0,975
Hct	Önce Sonra	39,98±3,86 40,51±4,11	41 41	0,456
Plt	Önce Sonra	243691,43±70942,09 214425,31±68163,52	231000 210000	0,003*
Akş	Önce Sonra	98,26±22,31 111,31±32,75	93 96	0,014*
Üre	Önce Sonra	31,57±13,71 33,26±24,92	30 29	0,914
Krea	Önce Sonra	0,75±0,15 0,78±0,19	1 1	0,368
Ast	Önce Sonra	21,69±6,22 20,22±7,4	22 18	0,148
Alt	Önce Sonra	20,83±9,31 22,41±14,51	19 18	0,292
Ürat	Önce Sonra	5,12±1,9 5,44±1,77	5 5	0,331
Alp	Önce Sonra	531,29±552,63 127,41±149,66	430 93	0,000*
Kemik Alp	Önce Sonra	38,25±41,33 26,59±44,09	26 14	0,018*
Ldh	Önce Sonra	210,03±52,16 189,5±88,81	195 176	0,002*
Na	Önce Sonra	139,6±2,03 139,91±2,35	140 140	0,711
K	Önce Sonra	4,4±0,34 4,4±0,44	4 4	0,921
Cl	Önce Sonra	104,77±2,61 104,59±2,12	105 105	0,903
Ca	Önce Sonra	9,41±0,41 9,18±0,41	9 9	0,001*
Alb	Önce Sonra	4,16±0,32 4,28±0,43	4 4	0,329
P	Önce Sonra	3,41±1,15 3,23±0,54	3 3	0,606
Mg	Önce Sonra	2,03±0,34 2±0,21	2 2	0,903
25-oh Vit D	Önce Sonra	18,4±9,23 24,75±9,49	17 24	0,000*
Pth	Önce Sonra	93,17±76,32 113,85±111,23	67 93	0,015*

*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok; t/Wilcoxon testleri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kemiğin Paget hastalığı ülkemizde prevalansı Avrupa ülkelerine göre daha düşük olan nadir hastalıklarından biridir. Tanı alma yaşı göz önünde bulundurulduğunda, hastalığın klinik belirtilerinin ileri yaş grubundaki yaşa bağlı şikayetler ile benzer olması, hastalarda hastaneye başvurma isteğini azaltmakta olduğu düşünülebilir. Nitekim yapılan bir sistematik derlemede Paget hastalarının %7 ile %15 arasında hastaneye tedavi için başvurdukları tahmin edilmektedir (28).

Gogas Yavuz ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede ortalama tanı konulma yaşı 57 bulunmuştur (45). Yine ortalama tanı konulma yaşı İngiltere’de van Staa ve arkadaşları (29) tarafından 75 yaş, Yeni Zelanda’da Cundy ve arkadaşları tarafından 71 yaş, Amerika’da Tiegs ve arkadaşları tarafından 69 yaş, Avusturalya’da Britton ve arkadaşları tarafından 62 yaş, Japonya’da Hashimoto ve arkadaşları tarafından 65 yaş, Çin’de Wang ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik derlemede 55 yaş olarak bulunmuştur (46–49). Hindistan’da yapılan çalışmada ise ortalama tanı yaşı 56 olarak bulunmuştur (50,51). Bizim hastalarımızın ortalama tanı yaşı 59 yaş olarak bulunmuş olup tanı alma yaşı en küçük 42, en yüksek 78’dir. Veriler incelendiğinde bizim hastalarımızda tanı konulma yaşının Asya verileriyle benzer olduğu görülmüştür. Etiyoloji düşünüldüğünde genetik ve çevresel faktörler bu durumda belirleyici olabilir ancak vaka sayılarının azlığı nedeniyle karşılaştırma yapılması uygun değildir.

Hastalığın cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde Avrupa ve İngiltere’de yapılan çalışmalarda hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (52). Çin’de yapılan sistematik kohort çalışmada Hindistan ve Çin’de hastalığın erkelerde daha sık görüldüğü ancak Japonya’da sıklığın kadın cinsiyet lehine olduğu bildirilmiştir (46). Türkiye’de yapılan sistemik derlemede hastalığın yine kadın cinsiyete daha fazla görülüşü bildirilmiştir (45). Bizim hastalarımızda %54,3’ü kadın, %45,7’si erkek olarak bulunmuştur.

Hastalarımızın klinik bulguları incelendiğinde en sık kemik ağrısı(%80) şikayeti olduğu izlenmiştir. Kemik ağrısı olarak da en sık bel ağrısı şikayetin- de bulunduğu tespit edilmiştir. van Staa ve arkadaşları tarafından İngiltere’de yapılan çalışmada da en sok görülen semptom kemik ağrısı (%66,7) olarak bulunmuştur (29). Asya da yapılan kohort çalışmasında da en sık gö- rülen semptom kemik ağrısı (%63,5) saptanmıştır (46). Veriler incelediğinde en sok görülen semptomun diğer çalışmalarla benzer olduğu ancak diğer semptom ve komplikasyonlarla ilgili farklılıklar izlendiği gözlemlenmiştir. Tanı anında diğer semptomların hastayı rahatsız edecek seviyede olmadığı ya da ilgili verileri tutan kişilerin göz ardı ettiği düşünülebilir.

Paget hastalığına sahip kişilerde kardiyovasküler riskin arttığı bilin- mektedir (29). Hastalarımız Paget hastalığı yanında ek hastalık varlığı duru- mu incelendiğinde 25 hastamızda komorbidite gözlenmiştir. Ek hastalığı bu- lunan 25 hastamızın 13’inde hipertansiyon, 7’sinde diyabetes mellitus, 4’ünde koroner arter hastalığı, 5’inde hiperlipidemi saptanmıştır. İngiltere’de van Staa ve arkadaşları tarafından yapılan ve çalışmada kontrol grubu ve Paget hastaları arasında hipertansiyon varlığı açısından anlamlı bir farklılık gözlen- mediği bildirilmiştir (29). Hastaların tanı alma yaşı göz önünde bulunduruldu- ğunda eşlik eden ek hastalığın hipertansiyon olması hastalığın komplikasyo- nundan öte var esansiyel primer hipertansiyonun görülme sıklığı ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Aile öyküsü açısından değerlendirdiğimizde 1 hastamızın ailesinde Paget hastalığı olduğu saptanmıştır. Paget yönelik genetik çalışma hiçbir hastamızda yapılmadığı gözlenmiştir.

Tanıda biyokimyasal marker olarak hem maliyet etkin olması, hem de birçok merkezde ulaşılabilir olması nedeniyle ALP kullanılmaktadır. ALP te- davi yanıtının değerlendirilmesinde de, hastalığın takibinde de yardımcı ol- maktadır. Hastalarımızın yalnızca 4’ünün tanı anında ALP düzeyleri normal aralıkta saptanmıştır.

Hastalarımızın tamamında tanılarında radyolojik görüntüleme olarak kemik sintigrafisi kullanıldığı, 11 hastamızın tanısında şüphe duyulması ya da

malignite varlığını dışlama açısından biyopsi yapılarak patoloji sonuçlarına başvurulduğu izlenmiştir. Hastalığın radyolojik olarak tutulumu değerlendirildiğinde Gogas Yavuz ve arkadaşları Türkiye’de %44,3 kraniyalde, %43,7 pelviste, %40,5 spinalde, %27,5 femurda ve %15 tibiada tutulum saptamıştır (45). Çin’de Wang ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede sıklığı değişmekle birlikte kraniyal, pelvis, spinal, femur ve tibia tutulumu izlenmiştir (46). van Staa ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı çalışmada ise %47,5 pelviste, %25,8 femurda, %21,7 tibia ve fibulada, %19,2 spinalde tutulum saptandığını bildirmiştir (29). Amerika’da Tiegs ve arkadaşları %58,9 pelviste, %21,6 femurda, %20,1 spinalde, %6,8 kraniyalde tutulum saptamıştır (53) . Bizim hastalarımızda ise en sık pelvis ve spinal tutulumu izlenmiştir. Hastalarımızda %60,6 pelviste, %51,5 spinalde, %40,6 femurda, %27,3 sakrumda ve %24,2 kraniyalde tutulum gözlenmiştir. Bulgularımızın literatürdeki birçok çalışma ile benzer özellikte olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızdaki 35 hastamızın tedavi alıp almadığı, tedavi aldıysa hangi tedavileri aldığı incelenmiştir. 31 hastamıza tedavi uygulandığında, uygulanan tedavilerinin bifosfanat grubundan ajanlar olduğu izlenmiştir. Tedavi alan 1 hastamızın aledronat aldığı ve sonrasında remisyonda izlendiği, 1 hastamıza önce aledronat uygulandığı, izleminde nüks saptanması nedeniyle 1 kez zoledronat verildiği saptanmıştır. Yine 1 hastamızda öncesinde risedronat verildiği izleminde nüks saptanması nedeniyle zoledronat tedavisine geçildiği saptanmıştır. Endokrinoloji polikliniğimizde kalsitonin ya da denosumab tedavisi verilen hasta olmadığı saptanmıştır. Tedavi yan etkisi olarak zoledronat alan 2 hastada hipokalsemi, 1 hastada grip benzeri semptomlar gözlenmiştir. 14 hastaya tedavi sonrasında kalsiyum ve d vitamini profilaksisi verildiği saptanmıştır.

Hastalarımızın izleminde tedavi yanıtlarını değerlendirmede kemik ağrısında gerileme ve biyokimyasal marker olarak ALP düzeylerinde %50’den fazla düşüşün kullanıldığı, görüntülemenin ise sıklıkla yeni gelişen semptom varlığında yapıldığı gözlenmiştir. Hastaların tamamında tedavi sonrasında kemik ağrılarında gerileme izlenmiştir. Tedavi öncesi ve sonrasında alp dü-

zeyleri değerlendirildiğinde tanı anında ALP yüksekliği %88,6 iken tedavi sonrasında %28,1 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak alışmamızda Paget hastalığına sahip kişilerin en sık kemik ağrısı ile başvurduğu, tanı anında ALP düzeylerinin yüksek saptandığı, görüntülemede tüm hastalarda kemik sintigrafisi kullanıldığı izlenmiştir. Tedavide ilk seçenek olarak zoledronat tercih edildiği, zoledronat tedavisiyle remisyon sağlandığı, ancak remisyon sonrasında hastaların çeşitli sebeplerle takiplerini aksattıkları gözlenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Josse RG, Hanley DA, Kendler D et al. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Clin Invest Med* 2007;30(5):2069–2072.
2. Hiruma Y, Kurihara N, Subler MA et al. A SQSTM1/p62 mutation linked to Paget's disease increases the osteoclastogenic potential of the bone microenvironment. *Hum Mol Genet* 2008;17(23):3708–3719.
3. Selby PL. Guidelines for the diagnosis and management of Paget's disease: a UK perspective. *J Bone Miner Res* 2006;21 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1359/JBMR.06S217.
4. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006;21 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1359/JBMR.06S218.
5. 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(4):579–604.
6. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(5):657–668.
7. Paget J. On a Form of Chronic Inflammation of Bones (Osteitis Deformans). *Med Chir Trans* 1877;60(1):37–63.
8. Paget J. Additional Cases of Osteitis Deformans. *Med Chir Trans* 1882;65(1):225–236.
9. Beclere A. Radiographie d'un cas de maladie de Paget. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1901;3(18):929–931.
10. Lemoine V. Sur l'application des rayons Röntgen à l'étude des Articulés. *Bull Soc Entomol France* 1897;2(4):87–89.
11. Kay HD. Plasma Phosphatase in Osteitis Deformans and in other Diseases of Bone. *Br J Exp Pathol.* 1929;10(4):253-256.
12. Gennari L, Rendina D, Falchetti A, Merlotti D. Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 2019;104(5):483–500.
13. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Ralston S. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone* 2013;55(2):347–352.
14. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet* 2008;372(9633):155–163.
15. Pick. ST. GEORGE'S HOSPITAL. OSTEITIS DEFORMANS. *The Lancet* 1883;122(3148):1125–1126.

16. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. 1991. *J Bone Miner Res* 2005;20(3):541–547.
17. Laurin N, Brown JP, Morissette J, Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 2002;70(6):1582–1588.
18. Morissette J, Laurin N, Brown JP. Sequestosome 1: mutation frequencies, haplotypes, and phenotypes in familial Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1359/JBMR.06S207.
19. Goode A, Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone. *J Clin Pathol* 2010;63(3):199–203.
20. Alberto F, Francesca M, Laura M, Antonietta A, Luisa BM. Genetic aspects of the Paget's disease of bone: concerns on the introduction of DNA-based tests in the clinical practice. Advantages and disadvantages of its application. *Eur J Clin Invest* 2010;40(7):655–667.
21. Choi YJ, Sohn YB, Chung YS. Updates on Paget's Disease of Bone. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2022;37(5):732–743.
22. Mills BG, Singer FR. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science* 1976;194(4261):201–202.
23. Rebel A, Malkani K, Baslé M, Bregeon C. Nuclear inclusions in osteoclasts in Paget's bone disease. *Calcif Tissue Res* 1975;21(1):113–116.
24. Reddy S V., Kurihara N, Menaa C et al. Osteoclasts formed by measles virus-infected osteoclast precursors from hCD46 transgenic mice express characteristics of pagetic osteoclasts. *Endocrinology* 2001;142(7):2898–2905.
25. Teramachi J, Nagata Y, Mohammad K et al. Measles virus nucleocapsid protein increases osteoblast differentiation in Paget's disease. *J Clin Invest* 2016;126(3):1012–1022.
26. Ralston SH. Pathogenesis of Paget's disease of bone. *Bone* 2008;43(5):819–825.
27. Menaa C, Barsony J, Reddy S V. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 hypersensitivity of osteoclast precursors from patients with Paget's disease. *J Bone Miner Res* 2000;15(2):228–236.
28. Tan A, Ralston SH. Clinical presentation of Paget's disease: evaluation of a contemporary cohort and systematic review. *Calcif Tissue Int* 2014;95(5):385–392.
29. Van Staa TP, Selby P, Leufkens HGM et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002;17(3):465–471.

30. Singer FR, Bone HG, Hosking DJ et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4408–4422.
31. Lyles KW, Gold DT, Newton RA et al. Peyronie's disease is associated with Paget's disease of bone. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997;12(6). doi:10.1359/jbmr.1997.12.6.929.
32. Naot D. Paget's disease of bone: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(6):352–358.
33. Muschitz C, Feichtinger X, Haschka J, Kocijan R. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : A clinical practice guideline. *Wien Med Wochenschr* 2017;167(1–2):18–24.
34. Griffiths HJ. Radiology of Paget's disease. *Curr Opin Radiol* 1992;4(6):124–128.
35. Kang H, Park Y-C, Yang KH. Paget's Disease: Skeletal Manifestations and Effect of Bisphosphonates. *J Bone Metab* 2017;24(2):97–103.
36. Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. *Am J Med* 2018;131(11):1298–1303.
37. Whitehouse RW. Paget's disease of bone. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6(4):313–322.
38. Reid IR, Sharma S, Kalluru R, Easley C. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int* 2016;99(3):322–325.
39. Reid IR, Cundy T, Bolland MJ, Grey A. Response to publication of PRISM trial. *J Bone Miner Res* 2010;25(6):1463–1464.
40. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):20–31.
41. Reid IR, Miller P, Lyles K et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353(9):898–908.
42. Reid IR, Brown JP, Levitt N et al. Re-treatment of relapsed Paget's disease of bone with zoledronic acid: results from an open-label study. *Bonekey Rep* 2013;2. doi:10.1038/BONEKEY.2013.176.
43. Singer FR, Fredericks RS, Minkin C. Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. The problem of acquired clinical resistance. *Arthritis Rheum* 1980;23(10):1148–1154.
44. Singer FR. Clinical efficacy of salmon calcitonin in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 1991;49 Suppl 2(2 Supplement). doi:10.1007/BF02561369.

45. Gogas Yavuz D, Ayturk S, Cetinkalp S et al. Clinical and demographic aspects of Paget disease of bone: A multicentric study from Turkey. *Eur J Rheumatol* 2021;8(3):156–161.
46. Wang QY, Fu SJ, Ding N et al. Clinical features, diagnosis and treatment of Paget's disease of bone in mainland China: A systematic review. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(4):645–655.
47. Hashimoto J, Ohno I, Yoshikawa · H et al. Prevalence and clinical features of Paget's disease of bone in Japan. *J Bone Miner Metab* 2006;24:186–190.
48. Britton C, Brown S, Ward L et al. The Changing Presentation of Paget's Disease of Bone in Australia, A High Prevalence Region. *Calcif Tissue Int* 2017;101(6):564–569.
49. Cundy HR, Gamble G, Wattie D, Rutland M, Cundy T. Paget's disease of bone in New Zealand: continued decline in disease severity. *Calcif Tissue Int* 2004;75(5):358–364.
50. Thomas N, Rajaratnam S, Shanthly N, Oommen R, Seshadri M. Paget's Disease of Bone : Experience from a Centre in Southern India.
51. Joshi SR, Ambhore S, Butala N et al. Paget's disease from Western India. *J Assoc Physicians India* 2006;54(JULY):535–538.
52. Michou L, Orcel P. The changing countenance of Paget's Disease of bone. *Joint Bone Spine* 2016;83(6):650–655.
53. Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Melton LJ. Long-term trends in the incidence of Paget's disease of bone. *Bone* 2000;27(3):423–427.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, sabırla ve anlayışla yol gösteren, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olduğunu hissettiren tez danışmanım Prof. Dr. Özen Öz Gül'e teşekkürlerimi borç bilirim. Ayrıca asistanlık dönemim boyunca anabilim dalı başkanlarımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş ve Prof. Dr. Alparslan Ersoy başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren beraber çalıştığım, eğitim sürecinde yaşadığım zorluk ve sıkıntıların yanında mutluluğumu da paylaştığım Dr. Ezel Elgün, Dr. Mehmet Refik Göktuğ, Dr. Volkan Balkan, Dr. Buket Erkan Özmarasalı'ya,

Eğitimim esnasında birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma ve poliklinik ve kliniklerimizin tüm personeline,

Üniversite hayatımın ilk gününden itibaren gerek hayatın, gerek hekimlik mesleğinin, gerek asistanlık döneminin getirdiği hüznlerin yanında güzellikleri de paylaştığım Dr. Gülsün Özlem Ay Sert'e,

Hayatımın her döneminde benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, desteklerini her zaman arkamda hissettiğim anneme, babama, kardeşime,

Aldığım her kararda yanımda olduğunu bildiğim, eşsiz sevgisi ve gösterdiği sonsuz sabır ve anlayışı için eşim Burak Yakarözkan'a,

Son olarak da hayattaki vazgeçilmezlerim olan kızım Sude ve oğlum Sadi'ye çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

doğumluyum. 1992 yılında Arif Nihat Asya İlköğre-tim Okulu'nda başladığım ilkokul öğrenimimi Selçuk Hatun İlköğretim Oku-lu'nda tamamladım. 1997 yılında sınavla kazandığım Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nde ortaokul ve lise öğrenimimi tamamladım. 2004 yılında Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesine girmeye hak kazanarak 6 yıllık tıp öğrenimimi 2010 yılında tamamladım. Kütahya Çavdarhisar İlçe Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmetimi tamamladıktan sonra Bursa Orhaneli Devlet Hastanesi'ne atandım. Mecburi hizmet sürem bir bölümünde İlçe Sağlık Müdürü olarak görev yaptım. 2017 yılında Bursa Uludağ Üniversitesinde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

Araştırma Görevlisi Melike YAKARÖZKAN

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa- 2023