

# OSTEOMALAZİ

Dr. Mustafa Şahin, Dr. Murat Cinel

## Tanım

Kemik mineralizasyonundaki bozukluk sonucu ortaya çıkan metabolik kemik hastalığıdır. Mineralizasyon bozukluğu epifiz kırıkdaıkları kapanmadan ortaya çıkarsa Raşitizm (Rickets), kapandıktan sonra ortaya çıkarsa osteomalazi ismini alır.

## Sıklık

Genel prevalans bilinmemekle birlikte özellikle vitamin D eksikliğinin toplum bazlı çalışmalarda %7-36 arasında olduğu gösterilmiştir [1].

## Patogenez

Osteomalazi nedenleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Gelişimindeki ana mekanizma D vitamin eksikliğidir.

### Tablo 1: Osteomalazi nedenleri

- 1- D Vitamin eksikliği
- 2- Mineral eksiklikleri (kalsiyum ve fosfor)
- 3- Sistemik nedenler (böbrek yetmezliği vb.)
- 4- İlaçlar (Aluminyum vb toksisiteler)
- 5- Herediter nedenler ( Vitamin D rezistansı, Hipofosfatazya, FGF-23 arışı)
- 6- Onkogenik osteomalazi

### D vitamini eksikliği

Osteomalazi gelişimindeki en sık nedendir. D vitamini barsaklardan ve böbrekten kalsiyum ve fosfor geri emilimini arttırarak mineralizasyona katkıda bulunmanın yanı sıra kemikte tip 1 kollajen yapımını ve osteokalsin yapımını indükler aynı zamanda RANK/RANKL yolağı ile osteoblast ve osteoklastların diferansiyasyonlarını sağlar. Tüm bu etkilerle kemik mineralizasyonu ve formasyonu üzerine majör etkide bulunur. Aynı zamanda vitamin D reseptörleri hemen hemen vücudumuzda tüm hücrelerde bulunur ve DNA sentez basamaklarında görev alarak bu hücrelerin fonksiyonları üzerine etkisi vardır. Özellikle aktif vitamin D formlarının makrofajların öldürme yeteneklerine olan etkileri nedeniyle immunité üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Yeterli düzeyde vitamin D seviyesinin bazı kanser türleri üzerine (kolorektal gibi) de koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmektedir [2].

Besinlerle alınan vitamin D prekürsörleri (7-dehidrokolesterol) öncelikli olarak ciltte UV B ışınlarının yardımıyla pre-vitamin D' ye dönüşür. 48 saat içerisinde pre-vitamin D termal etki ile vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) ve diğer izo formlara dönüşür. Ciltteki bu dönüşümden ziyade hayvan kaynaklı besinlerden vitamin D<sub>3</sub> direk olarak alınabileceği gibi bitkisel kaynaklı vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) de diğer önemli vitamin D kaynaklarıdır. Yağda çözünen bir molekül olması sebebiyle lenfatikler aracılığı taşıyan vitamin D<sub>3</sub> ve vitamin D<sub>2</sub> (cilt ve barsaktan) kan dolaşımına geçerler ve karaciğerde hidrosillenerek 25-OH vitamin D (kalsidiol) oluşur. Karaciğerden tekrar dolaşıma geçen 25-OH vitamin D böbreklerde ikinci kez hidrosillenerek aktif form olan 1,25-OH vitamin D (kalsitriol) oluşur. Metabolizmadaki asıl etkilerden kalsitriol sorumludur. 25-OH vitamin D'nin yarı ömrü 2-3 hafta iken

kalsitriolün yarı ömrü 6-8 saat kadardır [3]. Bu basamaklardaki herhangi bir bozukluk vitamin D eksikliğine neden olabilir. Vitamin D nin besin yoluyla yeterli alımı oldukça zordur ana kaynağı güneş ışığıdır. Yeterli gün ışığından yararlanamama (coğrafi nedenler, kıyafetler, aşırı bronzlaşmak) deride vitamin D<sub>3</sub> sentezini azaltarak, diyetle yeterince vitamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> alınamaması ( uygunsuz beslenme, malabsorpsiyonlar) ve karaciğerde 25-OH sentezinin bozulması (karaciğer yetmezliği, antikonvülzanlar), böbrekte 1,25-OH vitamin D sentezlenemesi (böbrek yetersizlikleri) ve hedef dokuların direnci (Hereditör vitamin D rezistansı) gibi nedenler vitamin D eksikliğine/etkisinin olmamasına neden olabilir [3-5]. Tüm bu etmenlerin yanı sıra çocukluk çağında Rickets erişkin dönemde ise Osteomalaziye neden olan alopesi gibi kutanöz bulgularında eşlik ettiği renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz (vitamin D bağımlı tip 1 Rickets) enzim defekti ve 1,25-OH D<sub>2</sub> reseptör defektleri ( vitamin D bağımlı tip 2 Rickets) de osteomalaziye neden olan genetik nedenlerdir. Serum vitamin D<sub>3</sub> düzeyinin 20ng/ml'nin altında olduğunda eksikliğinden bahsedilir, istenen serum düzeyi minimum 30ng/ml civarında iken 100ng/ml üzerinde ki değerlerde vitamin D toksisitesinden bahsedilir.

### Kalsiyum ve Fosfat Eksikliği

Diyetle az miktarda kalsiyumlu yiyeceklerin alınması, herhangi bir başka nedenle kullanılan ilaçların barsaktan kalsiyum emilimini azaltması kalsiyum eksikliğine neden olabilir. Bunların yanı sıra metabolik asidoz ve böbrek tübüllerinden fosfat kaybı da hipofosfatemiyeye neden olarak osteomalazi gelişimine katkıda bulunabilir[3]. Tümoral dokulardan sentezlenen artmış FGF-23 salınımının da böbreklerden fosfat sekresyonunu arttırdığı ve bu şekilde hipofosfatemiyeye neden olarak osteomalazi gelişimini hızlandırdığı da bilinmektedir.

### **Klinik**

Yetişkin yaş grubunda genelde tanı koymak güçtür çünkü hastalar asemptomatiktir. Ancak ağır olgularda kemik ağrıları, kemiklerde duyarlılık ve kas güçsüzlükleri gözlenebilir. Bunun yanı sıra etyoloji de mineral eksiklikleri varsa (kalsiyum-fosfor gibi) bunlara bağlı belirtilerde (kas krampları , tetani vs) gözlenebilir [6].

### **Tanı**

Raşitizm tanısını koymak kolay olabilirken yetişkinlerde osteomalazi tanısını koymak güç olabilir. Yetişkinlerde düşük-normal serum kalsiyum seviyesi, düşük serum fosfat seviyesi gözlenmekle birlikte laboratuvar verilerde asıl yol gösterici olan düşük serum 25-OH vitamin D seviyesidir. Parathormon seviyesi normal olabilir veya D vitamini eksikliğine sekonder olarak artabilir. Radyolojik olarak nadir görülen ancak oldukça patognomonik olan yalancı kırıklar (milkman kırıkları) düz grafilerde gözlenebilir. Bu kırık hatları daha çok uzun kemiklerin baş bölgelerine yakın yerlerde gözlenir. Osteoporozda olduğu gibi DEXA'da kemik yoğunluğunda azalma lomber grafilerde trabekülasyon kaybı ve kortikal belirginleşmeler göze çarpabilir [3]. Çok nadiren arada kalınan vakalarda kemik biyopsisi ile tanı konabilir. Biyopside osteoid hattının geniş ve mineralize olmamış kemiğin fazlalığı ile tanı konulur. Osteomalaziye neden olabilecek hastalıkların olması da tanıyı desteklemek için önemli olabilir (kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi)

## Tedavi

Tedavide köşe taşı vitamin D replasmanıdır. Başlangıçta yüksek dozlarla tedaviye başlanabilir ancak vitamin D'nin yağ dokuda fazlasının depolandığı ve toksisiteye neden olabileceği unutulmamalıdır. Tedaviye günlük 2000-5000IU D vitamini (kolekalsiferaol) başlanıp 6 hafta sonrasında 800-1000 IU dozunda idame tedavisine geçilir. D vitamini ile birlikte günlük 1gr elementer kalsiyum da başlanmalıdır. Karaciğer ve böbrek yetmezlikleri durumunda aktif form olan kalstriol başlamak daha akılcı olacaktır. 0.25-0.50mcg dozlarında preparatları bulunmaktadır. İntestinal malabsorpsiyonlarında veya ileri dönem böbrek yetmezliği gibi durumlarda verilen kalsitrol (1mcg/gün'e) ve kalsiyum miktarları (5gr'a kadar) arttırılabilir. Hipofosfetimik olgularda tedaviye oral fosfat solüsyonları da eklenebilir.

1. Holick, M.F., *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(3): p. 353-73.
2. Jenab, M., et al., *Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study*. BMJ, 2010. **340**: p. b5500.
3. Melmed, P., *Mineral Metabolism*, in *Williams Textbook of Endocrinology*. 2011. p. 1237-1371.
4. Karbach, U., *Paracellular calcium transport across the small intestine*. J Nutr, 1992. **122**(3 Suppl): p. 672-7.
5. Yasuda, H., et al., *Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(7): p. 3597-602.
6. Reginato, A.J., et al., *Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review*. Semin Arthritis Rheum, 1999. **28**(5): p. 287-304.