

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2008 - 2018 YILLARI ARASINDA DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ERİŞKİN ENDOKRİNOLOJİ
BİLİM DALINDA İZLEMDE OLAN PAGET HASTALIĞI
(OSTEOİTİS DEFORMANS) HASTALARININ ALP
DÜZEYLERİNİN VE TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.BURCU ERTÜTEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR,2019

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**2008 - 2018 YILLARI ARASINDA DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ERİŞKİN ENDOKRİNOLOJİ
BİLİM DALINDA İZLEMDE OLAN PAGET HASTALIĞI
(OSTEOİTİS DEFORMANS) HASTALARININ ALP
DÜZEYLERİNİN VE TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.BURCU ERTÜTEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prf.Dr. FIRAT BAYRAKTAR

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	4
2.1.TANIM	4
2.2.TARİHÇE	4
2.3.EPİDEMİYOLOJİ	5
2.4.ETİYOLOJİ	7
2.4.1.Çevresel Faktörler	7
2.4.2.Enfeksiyon	8
2.4.3.Genetik	9
2.5.PATOGENEZ	10
2.6.KLİNİK ÖZELLİKLER	12
2.7.KOMPLİKASYONLAR	15
2.7.1.Neoplazi	15
2.7.2.Sistemik Komplikasyonlar	16
2.7.3.Kardiyovasküler Sistem	17
2.7.4.Nörolojik Sistem	17
2.8.LABORATUVAR	19
2.9.GÖRÜNTÜLEME	20
2.10.PATOLOJİ	24
2.11.AYIRICI TANI	26
2.12.TEDAVİ	26
2.12.1.Bisfosfonatlar	28
2.12.2.Bisfosfonatların yan etkileri	32
2.12.3.Kalsitonin	33
2.12.4.Diğer Tedavi seçenekleri	34
2.12.5.Cerrahi	35
GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1.Çalışma Amacı ve Yöntemi	37
3.2.İstatistiksel Analiz	37
3.3.Bulgular	38
TARTIŞMA	48

KAYNAKLAR	52
<i>EK - 1.....</i>	<i>69</i>



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kemik dönüşüm belirteçleri	19
Tablo 2: Paget hastalığının radyolojik bulguları	23
Tablo 3: Bisfosfonatlar ve Paget Hastalığında kullanım şekilleri	29
Tablo 4: 2011 yılında yapılan derlemede bisfosfonat tedavileri ve ALP düzeyini düşürmedeki etkinlikleri	31
Tablo 5: Hastaların cinsiyete göre yaşları ve tanı anında yaşları	38
Tablo-6: Paget Hastalarında izlenen ek hastalıklar	39
Tablo 7: Ağrı şikayeti olan hastaların ağrı dağılımları	40
Tablo 8: Pagetik lezyonların Kemik Sintigrafi ile saptanan tutulum yerleri	40
Tablo 9: Cinsiyetlere göre Hastalık tutulumu	41
Tablo 10: İlk verilen bisfosfonat tedavisi	42
Tablo 11: İkinci verilen bisfosfonat tedavisi	42
Tablo 12: Üçüncü ve Dördüncü verilen bisfosfonat tedavisi	42
Tablo 13: Bütün hastaların (tedavi alan ve almayan) ilk bisfosfonat tedavisi alanların tedavi sürelerine göre ilk 5 yılda 6 aylık ortalama, en düşük, en yüksek ALP değerleri	43
Tablo 14: Bütün hastaların (tedavi alan ve almayan) ilk bisfosfonat tedavisi alanların tedavi sürelerine göre 6-23 takip yıllarında ortalama, en düşük, en yüksek ALP değerleri	43
Tablo 15a ve 15b: Hastaların toplam takip süreleri, ne zaman başarıya ulaştıkları ve hastalıksız kaldığı dönemler	46
Tablo 16: Tedavi alan ve almayan hastalarda takip sonu ALP seviyesi durumu	
Tablo 17: Takip sonu ALP yüksek olan hastalarda ara takipte ALP durumu	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Paget hastalığında osteoklast fonksiyon bozukluğunun düzenleyicileri	11
Şekil 2a: Tibianın anterior eğilmesi, 2b: Femurun anterior eğilmesi	13
Şekil 3 : Travmatik femur tam kırığı	14
Şekil 4 : osteoporoz circumscripta tipik lezyonu	14
Şekil 5: Ters alev, “v” görünümü	21
Şekil 6: Atılmış pamuk manzarası ve kalvaryumda kalınlaşma	22
Şekil 7: Atılmış pamuk manzarası ve zigomatik kemik tutulumu	22
Şekil 8a ve 8b: Poliostatik Paget hastalığının kemik sintigrafisinde görünümü	24
Şekil-9: Osteoklastlar normal kemikte ve Paget hastalığında	25
Şekil 10: Tedavi alan, almayan ve ilk tedavi türlerine göre hastaların ALP düzeyleri ve karşılaştırılması	44

KISALTMALAR

1,25(OH)₂D : Kalsitriol
24,25(OH)₂D : 24,25 Dihidroksi Kolekalsiferol
AP-1 : Aktivatör Protein 1
AS : Ankilozan Spondilit
Bcl-2 : B hücreli Lenfoma 2
BPH : Benign Prostat Hiperplazisi)
BT : Bilgisayarlı Tomografi
Ca : Karsinom
CDV : Köpek Distemper Virüsü
CPPD : Kalsiyum pirofosfat birikim hastalığı
CSF-1 : Koloni Uyarıcı Faktör 1
CTHRC1 Kollagen üçlü Helix Tekrarlayıcı İçeren 1
DBHL : Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
DC-STAMP : Dendrosit ilişkili yedi Transmembran Protein
DKK 1 : Dickkopf ilişkili Protein 1
DM : Diabetes Mellitus
FDG-PET-BT : Fluro deoksi glukoz Pozitron Emisyon Tomografi
GOLGA6A : Golgi Aİtfamilya Üyesi 6A
GRP : Gastrin Salgılatıcı Peptit
HL : Hiperlipidemi
HT : Hipertansiyon
IBMPFD : İnküzyon Cisimcikli Myopati ve erken başlangıçlı Paget Hastalığı ve Frontotemporal Demens
IL-6 : İnterlökin 6
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH : Lumbar vertebra disk herniasyonu
M-CSF : Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVNP : Kızamık Virüsü Nükleokapsit
NF-κB : Nükleer Faktör Kappa B
NFATC1 : Aktive T hücreleri Nükleer Faktörü 1
OPG : Osteoprogenin
OPTN : Optinörin
PNP : Polinöropati
RANK : Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatörü
RANKL : Nükleer Faktör Kappa B Reseptör Aktivatör Ligandı
RT-PCR : Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SQSTM1 : Sekestozom 1
TI-201 : Talyum 201 sintigrafisi
TNFα : Tümör Nekroz Faktörü alfa
TNFRSF11A : TNF Receptör Süperfamilya Üyesi 11 A
TNFRSF11B : TNF Receptör Süperfamilya Üyesi 11 B
TRAF-6 : Tümör Nekrozis Faktör Reseptör ilişkili Reseptör 6

UCMA : Özel Kıkırdak Matriks İlişkili Protein

VCP : Valozin İçeren Protein

ZNF687 : Çinko Parmak Faktör 687



ÖZET

Giriş: Kemiğin Paget hastalığı bölgesel tek kemiği veya tüm iskelet sistemini tutabilen, nedeni hala tam olarak bilinmeyen bir nedenle artmış kemik yıkımı ve bunu izleyen artmış düzensiz yapım sonucu oluşan anormal kemik yapısı ile karakterize kronik, iyi seyirli bir hastalıktır. Günümüzde prevalansı gittikçe azalmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olup, rutin tetkiklerde total plazma alkelen fosfataz (ALP) yüksekliği veya radyolojik olarak tipik Pagetik lezyonların saptanması ile tanı konulmaktadır. Tedavisi günümüzde bisfosfonatlarla yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı DEÜTF Endokrinoloji poliklininde takip edilen Paget hastalarının klinik ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Araç: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji bölümünde Paget hastalığı tanısıyla takipli olan 56 hastanın hastane dosyaları geriye doğru taranarak; hastaların klinik bulgu, laboratuvar ve radyolojik sonuçları, aldıkları tedaviler incelenmiştir.

Bulgular: Ortalama tanı alma yaşı 59 olup, 26 (%46,4) kadın, 30 (%53,6) erkek mevcuttur. Hastaların %85,7'si (48 hasta) bisfosfonat tedavisi, 2 hasta ise kalsitonin tedavisi almıştır. Hastaların %23,1'ine (13 hasta) 2. bisfosfonat tedavisi verilmiştir. Hastaların ortalama takip süresi 61,12 ay, hastalıksız olarak geçirdiği süre 42,7 aydır. ALP değeri takip süresi boyunca hep yüksek seyreden 4 hastada tedavi başarısızlığı olduğu görülmüştür. Zoledronat alan 18 hastanın, 15'inde (%83,3) tek tedavi yeterli olmuştur. Pamidronat alan hastalarda ise, 4 hastanın 3'ünde (%75) ikinci tedavi ve birinde de (%25) üçüncü tedavi olarak zoledronat tedavisine gereksinim duyulmuştur.

Sonuç: Hastalarımızda en sık pelvis ve vertebra tutulumu saptanmıştır. En sık yakınma ağrıdır. Hastalarımıza daha çok zoledronat ve pamidronat tedavisi verilmiştir. Zoledronat alanlarda remisyon başarı yüzdesi, pamidronat kullananlara göre daha iyi bulunmuştur.

ABSTRACT

Introduction: Paget's disease of the bone is a chronic, benign disease that may involve the regional single bone or the entire skeletal system, characterized by increased bone destruction due to an unknown cause, and subsequent abnormal irregular construction. Lately, its prevalence is decreasing. The majority of patients are asymptomatic and are diagnosed by routine plasma examinations of elevated total plasma alkaline phosphatase (ALP) or radiologically typical Pagetic lesions. Treatment mostly consist of bisphosphonates. The aim of this study was to evaluate the clinical and treatment outcomes of Paget patients followed up in the Endocrinology outpatient clinic of DEUTF.

Methods: The hospital files of 56 patients who were followed up with the diagnosis of Paget's disease of bone in the Endocrinology Department of Dokuz Eylül University Hospital were scanned retrospectively. The clinical findings, laboratory and radiological results and respond of the treatments of these patients were examined.

Results: The mean age at diagnosis was 59 years, with 26 (46.4%) females and 30 (53.6%) males. 85.7% of the patients (48 patients) received bisphosphonate treatment and 2 patients received calcitonin treatment. The second bisphosphonate treatment was given to 23.1% (13 patients). The mean follow-up period of the patients was 61.12 months and the duration of the disease-free period was 42.7 months. Treatment failure was observed in 4 patients whose ALP values were always high during the follow-up period. Single treatment was sufficient in 15 (83.3%) of 18 patients receiving zoledronate. In patients receiving pamidronate, second treatment required in 3 (75%) of the 4 patients and as the third treatment zoledronate was required as the in one (25%) of the 4 patients.

Conclusion: Pelvic and vertebral involvement was the most common in our patients. The most common complaint is pain. Mostly zoledronate and pamidronate were given to our patients. The percentage of remission success in patients receiving zoledronate was better than those receiving pamidronate.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kemiğin Paget hastalığı, anormal kemik yapısına neden olan, bilinmeyen bir nedenle osteoklast aktivasyonunda artışa bağlı artmış kemik yıkımı ve buna ayak uydurmaya çalışan kemik yapımı artışı ile giden bir hastalıktır. Paget hastalığı lezyonları kemik kırılabilirliğine, hipertrofiye neden olur ve kemik ağrısı, şekil bozukluğu, kırık, işitme kaybı ve sekonder osteoartrit gibi komplikasyonlara yol açabilir.¹

Paget hastalığı yaşamın geç dönemlerinde kendini gösterir. Avrupa'da, Kuzey Amerika'da, Avustralya'da, Yeni Zelanda'da, Güney Afrika'da ve Kanada'da yaygındır. Ülkeler arası hastalık prevalansı çok değişkendir. Japonya'da 0.00028% ile İngiltere'de %5.4 arasında değişmektedir.²

Paget hastalığı osteoporozdan sonra ikinci en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Hastalığın karakteristik bulgusu, aşırı aktif büyük osteoklast içeren bir veya daha fazla odakta artmış yeni kemik oluşumudur.³

Paget hastalığı, genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonu ile oluşur. Paget hastalığı genetiğinin anlaşılmasında önemli bir ilerleme, SQSTM1 (sequestosome 1) genindeki mutasyonların hastalık ile ilişkisinin keşfedilmesi ile ortaya çıkmıştır ve mevcut araştırma faaliyetlerinin çoğu, SQSTM1 mutasyonları ile ilgilidir.¹

Son yıllarda kalsitonin ve bisfosfonatlar gibi kemiğin yapım ve yıkımını baskılayan tedaviler ortaya çıktığından beri hastalığın kötü klinik gidişatı gerilemiş ve komplikasyon gelişme sıklığı azalmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji bölümünde Kemiğin Paget hastalığı tanısıyla takipli olan hastalar 2008-2018 yılları arasındaki semptomları, klinik bulguları, laboratuvar ve görüntülemeleri, aldıkları tedaviler incelenmiştir. Aldıkları tedavinin hastaların hayat kalitesi, klinik bulgu ve laboratuvar değerleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Kemiğin Paget hastalığı, anormal kemik yapısına neden olan, bilinmeyen bir nedenle osteoklast aktivasyonunda artışa bağlı artmış kemik yıkımı ve buna ayak uydurmaya çalışan kemik yapımı artışı ile giden bir hastalıktır.

2.2.TARİHÇE

1876'da ünlü bir İngiliz cerrah olan Sir James Paget, iskeletinde en az iki deforme olmuş bölgesi olan beş kişiyi tanımladı. Bu bozukluğa Osteitis deformans adı verdi. Bu isim, hastalığın klinik özelliklerini, makroskopik ve mikroskopik patolojisini içeriyordu. Nadir bir inflamatuvar hastalık tanımladığına inanıyordu, ancak yeni yüzyılın başlarında, benzer hastaları anlatan çok sayıda yayın İngiltere, Fransa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlandı. Avustralya, Almanya, Hollanda, İtalya ve İsveç'ten de az sayıda rapor geldi. Bu zamana kadar, bu durum genel olarak Paget'in kemik hastalığı olarak bilinmeye başlandı.⁴ 1877'de yayınlanan makalesinde, bulgularını şöyle özetledi: Hastalık orta yaşta veya daha sonra başlar, çok yavaş ilerler, genel sağlık üzerinde etkisi olmadan uzun yıllar devam edebilir; şekil bozukluğu, boyut artışı ve hastalıklı kemiklerin yönünün değişmesine neden olmasından başka sıkıntı yaratmaz. Kemikler büyür, yumuşar ve ağırlık taşıyan kemikler doğal olmayan şekilde kavisli ve şekilsiz hale gelirler. Hastalığa etkilenen kemiklerdeki ağrılar eklenir, hastalığın yaygınlığı, şiddeti çeşitli olup; romatizmal, gut veya nevraljik ağrı olarak çeşitli şekilde tanımlanabilir. Ölümden sonra incelenen kemikler inflamasyonun sonuçlarını göstermektedir. Kemiklerdeki yumuşama; genişlemeyle, kusurlu şekilde yeniden oluşan yapılarla ve artan kan akımı ile ilişkilidir.^{5,6}

Paget hastalığının nadir görülen bir hastalık olmadığı, 1895 yılında Roentgen tarafından yapılan X ışınlarının keşfedilmesinden sonra anlaşılmıştır. Hastalığın dış belirtilerini göstermeyen etkilenen kemikleri tespit etmek mümkün olmuştur. İlk röntgen raporu 1896'da yayınlanmış olup⁷ İlk osteolitik lezyon 1901'de tanımlanmıştır.⁸

Paget hastalığının ilk biyokimyasal işareti 1929'da tanınmıştır. Hastaların serumlarında plazma total alkalin fosfataz (ALP) aktivitesinde artış bildirilmiştir. Zamanla serum alkalin fosfataz aktivitesinin Paget hastalığında diğer hastalıklardan daha yüksek seviyelere ulaşabileceği anlaşılmıştır.⁹

Arkeolojik alanlardan çıkarılan antik iskeletlerde de Paget hastalığı vakalarına rastlanmaktadır. Batı Avrupa ve Ürdün'de (Bizans harabesi) bildirilen vakalar olup, bunların %94'ü İngiltere'den olması nedeniyle Paget hastalığının İngiltere'den geldiği ve oradan göç yoluyla yayıldığı düşünülmektedir.^{10,11}

2.3.EPIDEMİYOLOJİ

Paget hastalığı erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak görülür ancak bazı vaka serilerinde erkeklerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Erkek/kadın oranı bu çalışmalarda 1.2 ile 1.8 arasında değişmektedir. 55 yaşın üzerinde Paget hastalığı sık görülmektedir. Yaşla birlikte prevalans artar. Erkeklerdeki prevalans, yaş ile birlikte daha da çok artar.¹²⁻¹⁶ Ortalama tanı konulma yaşı farklı çalışmalarda; İngiltere’de 75 yaş¹⁴, Amerika’da 69,6 yaş¹⁷, Avustralya’da 62 yaş olarak belirtilmiştir.¹⁸

Paget hastalığının dünyadaki dağılımı en çarpıcı özelliklerinden biridir. Yaygın olarak İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada, Güney Afrika ve Fransa nüfusunda bulunurken, Asya ve İskandinavya’da nadir görülür.⁴ Pek çok ülkede Paget hastalığının prevalansı azalmış görünmektedir. İngiltere’de, Paget hastalığının ölüm sertifikalarında birincil ölüm nedeni olarak gösterilenlerde 1951’den 1970’e kadar düşüş gözlenmiştir.¹⁹ Bununla birlikte, komplike olmayan Paget hastalığı nadiren ölümcüldür. Paget’in kemik lezyonlarının sarkomatöz dönüşümünün azalması nedeniyle mortalite de azaltmıştır. İngiltere’deki prevalans düşüşünün doğrudan kanıtı, 1974’te 10 İngiliz kentinde radyografik Paget hastalığının prevalansını karşılaştıran bir çalışma¹⁵ ile 1993-1995’te tekrar aynı bölgelerde yapılan çalışmanın karşılaştırılması ile gösterilmiştir. 20 yıllık sürede, Paget hastalığının radyografik prevalansı, erkeklerde %7,0’den %2,5’a kadınlarda %3,8’den %1,6’ya gerilemiştir. İlginç bir şekilde, hastalığın başlangıçta en sık görüldüğü yer olan İngiltere’nin Lancashire bölgesinde azalma en büyüktür. Prevalans Lancaster’da %8,3’ten %3,7’ye düşmüştür.¹² Yeni Zelanda’da benzer bir karşılaştırma yapılmış; 1983 yılında yapılan bir çalışmada genel prevalans %4.4 iken²⁰ 2001 yılındaki radyografik Paget hastalığı prevalansında %49’luk bir düşüş gösterilmiştir.¹⁶ Avustralya’da da benzer şekilde prevalansta düşme gösterilmiştir.¹⁸

Paget hastalığının insidansının da azaldığı ortaya konulmuştur. Birleşik Krallıkta Genel Uygulama Araştırma Veritabanında (GPRD) toplanan bilgilere göre, Paget hastalığının insidansı 1988-1999 arasında 1,1’den 0,7/10.000 kişi/yıla düşmüştür.¹⁴ Minnesota’da Olmsted bölgesinde ise Paget hastalığı insidansında 1950 ile 1994 arasında bir düşüş olduğu gösterilmiştir. 1950–1959’da 6.9/100.000 kişi/yıl olan insidans ilk olarak 1960-1979’da 11.0-12.6/100.000 olup, 1990-1994’te 5.4/100.000 ‘e gerilemiştir.¹⁷

Dokuz ülke, 13 şehirde, 1978-79 yılları arasında radyografik olarak Paget hastalığı prevalans çalışması yapılmıştır. İngiltere’de %4,6 ile en yüksek olan prevalans, Fransa’da %2,0-%2,7 olarak saptanmıştır. Bu verileri; Almanya, Danimarka, İtalya, İspanya, İsveç, Yunanistan, Avusturya, Hollanda %0,4-%1,3 arası değerlerle izlemiştir.²¹ Bu 13 bölgeden 6’sında Paget hastalığı prevalansı 20 yıl sonra tekrar değerlendirilmiştir.¹³ Genel olarak,

radyografik Paget hastalığı popülasyonun %0,3'ünde (%0,1-%0,5) mevcuttur. Erkek, kadın oranı 1,5 bulunmuştur. Prevalanstaki düşüş Avusturya ve Danimarka'da %70'in üzerinde, İspanya'da %55-%60, Yunanistan'da %40, İsveç'te %25 olarak görülmüştür. Ancak bazı bölgelerde (İtalya-Turin gibi) prevalansta düşme saptanmamıştır.²²

Paget hastalığı sıklığının bazı bölgelerde, aynı ülkenin diğer bölgelerine oranla çok daha yüksek saptanması (İngiltere²³, İtalya²⁴, İspanya²⁵, Brezilya²⁶ gibi) genetik veya çevresel faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

İngiltere'den büyük çapta göç alan büyük ülkelerde (Kuzey Amerika, Avustralya, Yeni Zelanda gibi) Paget hastalığının sık görüldüğü gözlenmiştir. Brezilya'da Recife, Kanada'da Quebec gibi bölgesel olarak Paget hastalığının daha sık olduğu; Kanada ve Brezilya'nın geri kalanında bu hastalığın daha nadir görülmesi ve Paget hastalığı tanısı konulan bu hastaların çoğunun açıkça soyağaçlarını Avrupa'ya dayandırması bu duruma örnektir. Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda'nın da yerli halklarında prevalansın düşük olması göç hipotezine ağırlık katmaktadır.^{27,28}

Paget hastalığı başlıca Kuzeybatı Avrupa'dan gelen beyaz ırkı etkilese de, diğer etnik gruplarda da görülür. Radyografik prevalans çalışmalarında siyahi ırk ve beyaz ırkta prevalans eşit görülmüştür. ABD'de Paget hastalığının prevalansında büyük bölgesel farklılıklar bulunmaktadır. Kuzeydoğuda, güneydekinden daha yüksek görülmektedir.^{29,30}

Orta doğu ve Asya'da Paget hastalığı prevalansı çok daha düşüktür. Japonya'da hastalık prevalansı 2.8/10⁶ olup kadınlarda hafif daha fazla görülmektedir. Paget hastalığının düşük prevalansı nedeniyle radyologların hastalığın görüntüleme özelliklerine aşina olup tanı koymaları güçtür ve bu nedenle kemik biyopsisi ile tanı konulmaktadır.³¹ Hindistan'da düşük hasta sayılı vaka serileri bildirilmiştir.³²⁻³⁴ Ancak bu bölgelerde yapılan çalışmalar yetersizdir.

1973–1975 ve 2000–2002 dönemlerini karşılaştıran çalışmalarda, ortalama kemik sayısı tutulumu (kemik sintigrafilerinden hesaplanarak) %16'dan %6'ya düşmüştür. Şiddetli poliostatik hastalığın nadir olarak görüldüğü, hastaların yaklaşık %40'ında monoostatik hastalık olduğu görülmüştür. Bu durumun hastalığın erken tanınması ile ilgisi olmadığı, aynı periyotları karşılaştırarak teşhis sırasındaki ortalama yaşın 62'den 74'e yükseldiği saptanmıştır.^{35,36} Hastalık prevalansı ve ciddiyetindeki hızlı değişiklikler, Paget hastalığının etiyolojisinde yer alan bazı çevresel faktörlere maruz kalmanın zamanla değiştiğini düşündürmektedir.²⁷

Paget hastalığının epidemiyolojik çalışmaları ile karşılaşılan büyük bir zorluk, klinik olarak sessiz formlara kıyasla semptomatik formların çok daha düşük olmasıdır. Paget hastalığını tespit etmek için kullanılan yöntemle ilgili olarak, prevalans bu nedenle bir İtalyan çalışmasında gösterildiği gibi büyük ölçüde değişmektedir. Tüm vücut radyonüklid kemik taraması kullanmak, tek başına pelvik radyografilerden daha fazla sayıda vakayı tespit etmektedir. Bu değişkenlik, tanı aracına bağlı olarak, çalışma bulguları yorumlanırken akılda

tutulması gerekmektedir.²² Prevalans çalışmaları genellikle pelvis, sakrum, üst femur, lomber vertebra bölgelerini içine alan radyolojik çalışmalar ile yapılmakta olup bu bölgelerden birini tutmayan hastalık varlığında tanı atlanmaktadır.² Son dönemlerde abdominal radyografinin kullanımının azalması (artan ultrason kullanımıyla), prevalansta düşüşü açıklayabilecek bir faktör iken bu kadar dramatik bir düşüşü açıklamaya yetmemektedir. İngiliz şehirlerindeki demografik değişimin (artan Asya kökenli nüfusla birlikte) prevalanstaki düşüşü açıklayabileceği öne sürülmüştür. Ancak benzer durum, Yeni Zelanda ve Orta Avrupa'daki şehirler gibi daha az demografik değişim geçiren yerlerde de görülmüştür.²⁷ Paget hastalığının 1970'te ve 1979'da Minnesota'da bildirildiği insidansındaki artış, Paget hastalığının asemptomatik formlarının tespitine izin veren rutin plazma total alkalen fosfataz (ALP) tahlillerinin kullanımına bağlanmıştır.¹⁷

2.4. ETİYOLOJİ

2.4.1. Çevresel Faktörler

Paget kemik hastalığının prevalansı, insidansı ve klinik ciddiyetindeki hızlı değişikliklerde çevresel faktörlerin büyük rolü olduğu düşünülmektedir. Daha büyük klinik şiddet oluşturan risk faktörleri ortadan kalkmış olabilir veya koruyucu faktörler eklenmiş olabilir.³⁷ Çocuklukta yetersiz kalsiyum³⁸ veya D vitamini alımı³⁹, ilgili kemiklerin mekanik aşırı yüklenmesi^{40,41}, kırsal yaşam tarzı⁴², evcil-kırsal hayvanlarla temas ve çocukluk döneminde sakatat tüketimi⁴³ bunlar arasında sayılabilir.⁴⁴

Toksik endüstriyel atıklara maruz kalma başka bir ilginç hipotezdir, Arsenik maruziyeti, daha önce Lancashire'deki Paget hastalığının görülme sıklığının olası bir açıklaması olarak düşünülmüştür. Arsenik bazlı pestisitler pamuk yetiştiriciliği endüstrisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Pamuk fabrikalarındaki işçilerin yüksek seviyelerde arseniğe maruz kalmış oldukları düşünülmektedir.⁴⁵ İn vitro çalışmalar, arsenik bileşiklerinin osteoblastlarda SQSTM1 ekspresyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir.⁴⁶ Paget hastalığı, tütün dumanındaki toksik bileşiklere maruz kalma ile de ilişkili olabilir.⁴⁷ Tütün dumanı büyük miktarda, osteoklastogenezi, kemik rezorpsiyonunu ve SQSTM1 ekspresyonunu artırdığı in vitro olarak gösterilen ağır bir metal olan kadmiyum içerir.⁴⁸ Çocukluk döneminde odun ısıtmasından dolayı ortaya çıkan dumanlara maruz kalmanın da bu faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir.⁴⁹

Hastalık patogenezinde, osteoklast biyolojisinde makrotofaji kritik rol oynamaktadır. Hipoksi, oksidatif stres veya besin yoksunluğu gibi diğer çevresel faktörlerin otofajiyi indükledikleri bilinmektedir.⁵⁰ Bu faktörlerden birine maruz kalmanın da yine Paget hastalığını tetikleyebileceği düşünülmektedir.

2.4.2.Enfeksiyon

Paget hastalığının osteoklastlarının Paramyxoviridae virüs ailesinin nükleokapsitleri ile aynı olan nükleer ve sitoplazmik mikrofilamentleri içermesi, bu hastalığa yavaş virüs enfeksiyonlarının yol açmış olabileceğini düşündürmüştür. Paramyxoviridae virüs ailesinde Pagetik lezyonlarla en çok ilişkili olduğu düşünülen; kızamık virüsü, solunum sinsityal virüsü ve köpek distemper virüsüdür.^{44,51} Pagetik kemik hücrelerinde kızamık virüsü nükleokapsit (MVNP) sekanslarını gösteren RT-PCR çalışmaları mevcuttur.^{52,53} Ayrıca pagetik osteoklastlarda köpek distemper virüsü (CDV) nükleokapsit transkriptleri de saptanmıştır.^{54,55} Köpek sahibi olan bireylerde Paget hastalığı görülme sıklığı kontrollerden daha fazla görülmüştür.⁵⁶ Şaşırtıcı bir şekilde, MVNP geni ile transfekte edilmiş veya CDV ile enfekte olmuş normal insan osteoklast öncülleri, paget benzeri bir fenotip geliştirir.^{57,58} Ne yazık ki, laboratuvar verilerinin bazıları çelişkili ve epidemiyolojik kanıtlar yetersizdir. Köpek distemper virüsünün dünyadaki Paget hastalığının nadir olduğu bölgelerde yaygın olması, enfeksiyonun serolojik kanıtının Paget hastalığı ile ilişkili bulunmaması, Paget hastalığının prevalansındaki düşüşün, köpek distemper virüsü (1955) ve kızamık virüsü (1970) için aşılama programından önce olması, kızamık virüsü RNA'sının pagetik kemik hücrelerinde tespit edilememesi ve birkaç merkezde RT-PCR çalışmalarında pagetik kemik hücrelerinde MVNP dizilerinin gösterilememesi nedeniyle viral etyoloji teorisi tartışmalıdır.⁵⁹⁻⁶¹ Kızamık virüsünün rolü için dolaylı destek, tüm dünyada kızamık aşısının yaygınlaşması ile prevalansın düşmesi olarak gösterilebilir. Aşı, 1963'te Amerika Birleşik Devletleri'nde, 1967'de Avustralya'da, 1968'de İngiltere ve Fransa'da, 1969'da Yeni Zelanda'da, 1976'da Hollanda ve İtalya'da ve 1978'de İspanya'da kullanıma girmiştir. Bazı ülkelerde gecikmeli olarak aşıya ulaşılabilirlik o bölgelerde neden henüz prevalansın azalmadığını açıklayabilir.⁶²

Paramyxoviridae ilişkili inklüzyon cisimcikleri aynı zamanda osteopetrozis ve Primer oksalozis vakalarında da görülmüştür.^{63,64} Inklüzyon cisimciklerinin doğasının net aydınlatılamaması ve dejeneratif hastalıklarda görülen yıkımı tam yapılamayan protein birikimlerine benzemesi (nörodejeneratif hastalıklarda nöronlarda görüldüğü gibi), Paget hastalığının patogenezinde de bozulmuş otofaji ilişkili anormal protein birikimi olabileceğini düşündürmüştür.⁶⁵

Hastalığın insidansının ve ciddiyetinin azalması; daha iyi beslenmeye, enfeksiyonlara daha düşük maruz kalmaya ve daha fazla hareketsiz yaşam tarzına (iskelet üzerinde daha düşük bir mekanik yük ve daha az iskelet zedelenmesi) bağlanmıştır.⁶⁵

2.4.3.Genetik

Paget hastalığının bir ailenin birden fazla üyesinde meydana geldiği ilk kez 1883 yılında bildirilmiştir.⁶⁶ Çok sayıda ailenin analizi otozomal dominant kalıtım tarzını göstermektedir. Hastaların yaklaşık %15-%40'ında en az bir birinci derece akrabada Paget hastalığı bulunmuştur.⁶⁷⁻⁶⁹

Ailesinde öyküsü olan tüm hastaların yarısı kadar ve sporadik olarak gelişen hastaların %5-10'unda olduğu gibi, osteoklast fonksiyonunun düzenlenmesinde anahtar rol oynayan bir protein olan p62'yi kodlayan SQSTM1 (sequestosome 1) geninde mutasyonlar vardır. Kromozom 5 üzerinde bulunan bu gendeki mutasyonlar, 11/24 Fransız Kanadalı ailede ve 18/112 görünüşte sporadik olan hastalarda bulunmuştur.⁷⁰ Bu genin mutasyonları daha sonra İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda, Amerika ve Bulgaristan'daki ailelerde de bulunmuştur. Sporadik olarak gelişen hastaların küçük bir yüzdesinde de bu mutasyonlar tespit edilmiştir, ancak bu bulgunun önemi açık değildir.⁷¹

SQSTM1'de yaklaşık 20 yanlış (missense) veya kısaltıcı (truncating) mutasyon tanımlanmıştır. Hepsi ubikutin bağlama bölgesini içeren proteinin aynı küçük C-terminal bölgesini etkiler.⁷²⁻⁷⁴ Belirli bir SQSTM1 mutasyonu olan P392L, vakaların %80'inden fazlasında bulunup, en yaygın olanıdır. İngiliz kökenli hastalarda ve diğer Batı Avrupa popülasyonlarında, tekrarlayan bir de-nova mutasyonundan ziyade, atalarında P392L mutasyonu geliştiği ve göç ile yayıldığı düşünülmüştür.⁷⁵ İlginç bir şekilde, P329L mutasyonları, mutasyonun farklı hastalarda farklı fenotipler üretebileceğini belirten, Paget hastalığı bulunmayan multisistem proteinopatili (frontotemporal demans, amyotrofik lateral skleroz gibi) hastalarda da bulunmuştur.⁷⁶ Başka bir gen anormalliği olan Valozin içeren proteini (VCP), inklüzyon cisimcikli miyopati, frontotemporal demans ve Paget hastalığının birlikte olduğu nadir bir sendromda (IBMPFD) tanımlanmıştır.^{77,78} Mutasyonu olan bireylerin sadece %50'sinde Paget hastalığı gösterilmiştir.⁷⁹ p97/VCP'nin, SQSTM1 ve ubikutine bağlanarak otofajide rol oynadığı sanılmaktadır.⁸⁰

Paget hastalığının genetiği heterojen bir yapıda olup SQSTM1 geni dışında, 5q31 ve 5q35-qter⁸¹, 2q36⁸², 10p13⁸³, 1p13, 7q33, 15q24 ve 18q21⁸⁴, 6p21.3, 7p21 ve 18q23⁸⁵ gibi kromozom bölgelerinde hastalığın lokuslarla bağlantısını bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu hastaların hepsinde SQSTM1 mutasyonu bulunmamaktadır. Bu lokuslar; hastalığın gelişme riski ve şiddetine büyük ölçüde katkıda bulunmakta, osteoklastların farklılaşması ve fonksiyonunda önemli rol oynamakta ancak daha önce kemik metabolizmasının düzenlenmesinde yer almamaktadırlar. (CSF1, TNFRSF11A, PML, GOLGA6A, TM7SF4, UCMA/GRP, DKK1, DC-STAMP, CTHRC1, OPTN gibi) Bu polimorfizmlerin fonksiyonel önemi hala bilinmemektedir. SQSTM1 mutasyonu ile birlikte var olduğunda hastalık şiddeti ve yaygınlığının daha fazla olduğu bildirilmektedir.^{84,86-88}

Östrojen reseptörü- α ve kalsiyum algılayıcı reseptörlerde Paget hastalığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklılık olan polimorfizmler saptanmıştır ancak bunun klinik öneminin ve patogenezinin aydınlatılması gerekmektedir.⁸⁹

Paget hastalığı tanılı, SQSTM1 mutasyonlarına sahip olan 10 aile incelenmiştir. Ailenin çocuklarından (offspring), mutasyona sahip 23 kişinin sadece %17'sinde (ortalama yaş 45), kemik taramaları ile kanıtlanmış hastalık olduğu tespit edilmiştir.⁹⁰ Aile üyelerinde Paget hastalığı olan bireylerin yapılan taramalarında Paget hastalığına sahip olanların ortalama yaşı 44, ebeveynlerinin tanı sırasındaki yaşı 48 olarak saptanmıştır. Bu ailelerde Paget hastalığının her çocuğa geçmediği (incomplete penetrance) görülmüştür. Ancak ilerleyen yaşlarda hastalığa sahip olmayan bireylerinde Paget hastalığı geliştirebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

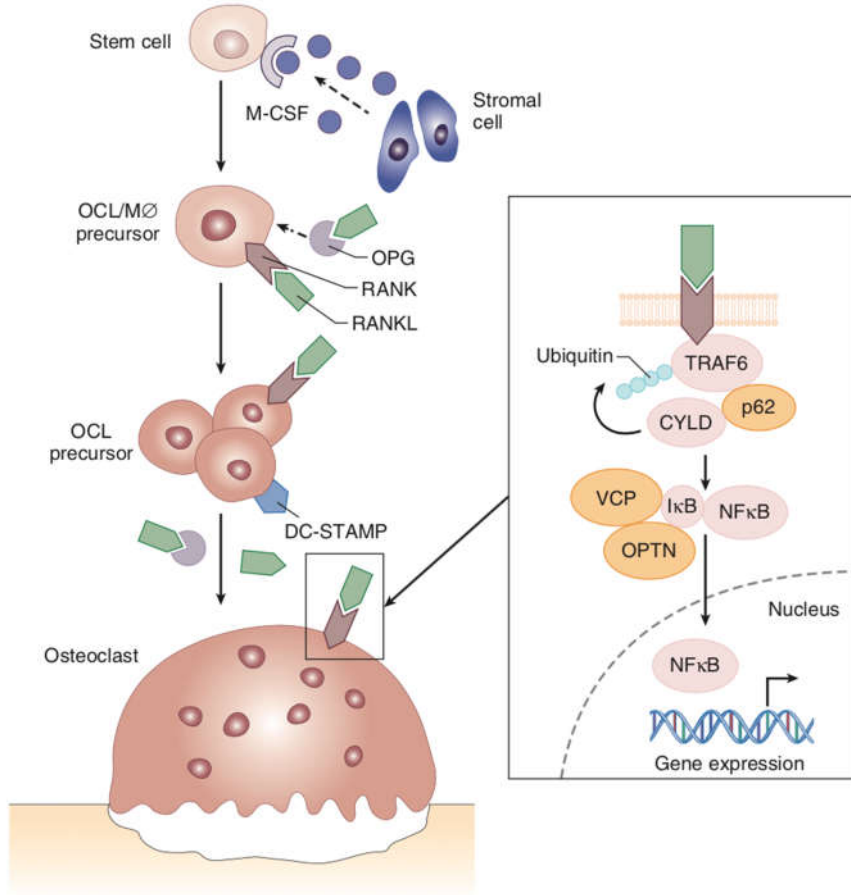
SQSTM1'in hastalığa neden olan gen yerine hastalığa duyarlılığı arttıran bir gen olduğu ve ilişkili çevresel maddelere maruz kalmanın azalmasıyla hastalık prevalansının azaldığı öne sürülmüştür. Farelerde, SQSTM1'in P392L mutasyonunun osteoklastogenezi arttırdığı görülmüş ancak tam bir pagetik kemik fenotipini ortaya çıkarmaması hastalığın oluşumu için başka bir faktörün gerekli olduğunu düşündürmüştür.⁹¹ Bununla birlikte, Paget hastalığı, insanlara özgü, gerçek bir hayvan karşılığı olmayan bir hastalık gibi görünmektedir.

2.5.PATOGENEZ

Sağlıklı bir yetişkin iskeleti, sürekli olarak osteoklastlar tarafından yıkılıp, osteoblastlar tarafından yeniden yapılmakta, sürekli bir yeniden yapılanma geçirmektedir. Bütün yetişkin iskeleti 2-4 yılda bir yeniden oluşturulmaktadır.⁹²

Paget hastalığının patogenezinin ana özelliği, büyük ve çok sayıda (normal sayılarının 10-100 katı) olan ve 100 kadar çekirdeğe sahip olan (normal osteoklastlardaki 3-5 çekirdeğin aksine) artmış osteoklastların aktivitesidir. Paget hastalığında osteoklastların sayısının artması ve aktivitesine neden olan moleküler faktörler; osteoklastik öncüllerinin 1,25-(OH)₂D₃ ve paratiroid hormonu dahil olmak üzere çoğu osteotropik faktör ile RANK ligandına aşırı duyarlılığı, kemik iliği stromal hücrelerinde artan RANK ligand ekspresyonu ve interlökin 6 sonucu osteoklast öncüllerinin artması, RANKL ile RANK bağlantısı sonucu AP-1, NFATc1 ve NF- κ B dahil olmak üzere birkaç transkripsiyon faktörünü aktive edip kaskat başlatarak, c-fos (osteoklastik aktiviteyi uyaran bir proto-onkogen) ve bcl-2 (antiapoptotik onkogen) ekspresyonunun artmasıdır.^{27,93,94}

SQSTM1, TRAF6 ve osteoklastlarda atipik bir protein kinaz C (α PKC) ile bir kompleks oluşturur ve NF- κ B'nin RANKL aracılı aktivasyonu için önemlidir. Ancak SQSTM1 mutasyonlarının Paget hastalığına nasıl neden olabileceği henüz net değildir. Bununla birlikte, genel etki, osteoklastların uyarıcı sinyallere duyarlılığının artması veya NF- κ B yolağının aktivasyonudur.^{95,96} Ayrıca osteoklastlarda otofaji sürecinde de rol oynar.⁹⁷



Şekil-1: Paget hastalığında osteoklast fonksiyon bozukluğunun düzenleyicileri. Paget hastalığının patogenezinde yer alan kilit moleküllerin bazıları gösterilmektedir. CSF1 tarafından kodlanan makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), kök hücrelerin osteoklast/makrofaj (OCL/MØ) soyuna farklılaştırılması için gereklidir. Osteoklast farklılaşması ve aktivitesi, RANK (TNFRSF11A tarafından kodlanır) RANKL tarafından aktive edildiğinde fakat OPG tarafından inhibe edildiğinde (TNFRSF11B tarafından kodlanır) artırılır. Olgun osteoklastlar oluşturmak için osteoklast öncüllerinin füzyonu DC-STAMP gerektirir (TM7SF4 tarafından kodlanır). Hücre içinde (ek), R62 reseptörünün aşağısındaki sinyal iletimi için p62 (SQSTM1 tarafından kodlanır) gereklidir. Hem VCP hem de OPTN ayrıca NFκB sinyalini ve otofajiyi düzenlemede rol oynar.⁹⁸

Artmış kemik yıkımı, rezorpsiyon bölgelerine çok sayıda osteoblast alımını tetikler. Bu hücreler büyük miktarlarda yeni kemik matriksi üretir. Bu nedenle, artmış kemik yıkımı normal veya artmış kemik kütlesi ile bağlantılı yüksek kemik döngüsü ile sonuçlanan hızlandırılmış kemik oluşumu ile birliktedir.^{27,93,94} Normal osteoklast oluşumu için gerekli olan RANKL, TNFα ve 1,25-(OH)₂D₃ dahil olmak üzere birçok osteoklastojenik faktöre ihtiyaç duyar. Paget hastalığında, osteoklastlar çok çekirdekli anormal bir fenotip gösterirler. Bu sebeple, bu faktörlerin 10-100 kattan daha az konsantrasyonlarında bile aşırı duyarlı olduklarından, osteoklastlar uyarılır.⁹⁹⁻¹⁰¹ D vitamini reseptörünü bağlayan TAFIİD transkripsiyon

kompleksinin bir bileşeni olan TAFII-17'nin seviyesi, pagetik osteoklast öncüllerinde artmıştır ve 1,25-(OH)₂D₃'e karşı olan aşırı duyarlılıktan sorumlu olabilir.¹⁰²

Serum ölçümlerinde ve periferik kan hücrelerinde artan interlökin 6 (IL-6) ve interferon gamma seviyeleri de dahil olmak üzere başka anormallikler de mevcuttur ancak bunlar yüksek kemik döngüsünün etkisi değil sonucu olabilir.¹⁰³

2.6.KLİNİK ÖZELLİKLER

Birçok hastada, Paget hastalığı tesadüfen, rutin kan tetkiklerinde yükselen plazma total alkalin fosfataz (ALP) seviyesi tespit edildiğinde veya ilişkisiz bir nedenden elde edilen kemik görüntülerinde karakteristik radyografik özellikler görüldüğünde tespit edilir. Teşhisin tesadüfi niteliği, tüm bu hastaların semptomsuz olduğu anlamına gelmez. Ancak, tanı konularının en az %20-25'i asemptomatiktir.¹⁰⁴

Paget hastalığı, iskeletin her yerini tutabilen kemiğin lokalize bir hastalığıdır. Hastalığın anatomik yayılması yaş veya cinsiyete bağlı değildir, vücutta belirli bir simetri göstermez ve yaşam boyunca büyük ölçüde değişmeden kalır. Hastalık; etkilenen bir kemikte yavaş ilerler, genellikle diğer kemiklerde görülmez.¹⁰⁵ Hastalar genellikle birden fazla kemik tutulumu (poliostatik form) ile gelir ancak tek kemiğin tutulduğu da (monoostatik form) olabilir. Ancak bu durum değişmektedir. Bir çalışmada genç hastalarda monoostatik hastalık prevalansı %47 iken, yaşlı hastaların %28'inde monoostatik hastalık görülmüştür. Kadınlarda %52, erkeklerde %25 tutulum monoostatiktir. Tanı konulma zamanı günümüze yaklaştıkça monoostatik hastalık oranı artmaktadır.¹⁰⁶

Hastalığın klasik belirtileri; kemik ağrısı, kemik deformasyonları, kırık bulguları, işitme duyusunun azalması, sinir kökü sıkışması belirtileri ve baş ağrısıdır.

Kemik ağrısı en sık görülen semptomdur. Kemik, eklem, nörolojik veya kas kökenli olabilir. Pagetik lezyonların kendisinden veya artrit, osteosarkom gibi hastalığın komplikasyonlarından kaynaklanabilir. Pagetik lezyonlara bağlı olan ağrı istirahatte daha kötüdür, genellikle gece meydana gelir ve hareketle hafifler. Buna karşılık, eklem çevresi Paget hastalığına bağlı (osteoartrit gibi) olan ağrılar hareket ile şiddetlenir.¹⁰⁷ Bu tür bir ağrının kökeni, yalnızca hastalıkla ilişkili ağrıları azaltan tedaviden sonra geriye dönük olarak değerlendirilebilir.¹⁰⁵ Osteoartrit ilişkili ağrı genellikle kalça ekleminde görülür. Kıkırdakta bozulma, Paget hastalığı tek başına asetabulumu etkilediğinde meydana gelebilir, ancak hem asetabulum hem de femur başı Paget hastalığından etkilendiğinde ağrının daha şiddetli olması muhtemeldir. Hastalığın tek bölgesi femur başı ise osteoartrit daha az olası bir komplikasyondur. Bu hastalarda ağrının önemli bir özelliği, ağırlık taşıma ile ciddiyetinde belirgin bir artış olmasıdır. Bazı hastalarda, eklem ağrısının ve hareket bozukluğunun birlikteliği hareketliliği ciddi şekilde sınırlar. Tibia eğilmesi olan hastalarda diz ağrısı ve eklem

efüzyonu belirgin özellikler olabilir. Paget hastalığında osteoartrite bağlı sırt ağrısı da sık ortaya çıkar. Omuz ekleminin osteoartritindeki ağrı nispeten nadirdir.⁴ Omurga tutulumlu Paget hastalığı olan hastalarda en şiddetli kronik ağrı muhtemelen nörolojik kökenlidir. Spinal stenoza, kompresyon vertebra kırığına, kemik lezyonlarına ve kemik hipertrofisine bağlı ağrı veya sinir sıkışmasına, vasküler çalma sendromu nedeniyle (iskemik miyelit) spinal kord disfonksiyonu eklenebilir. Özellikle torasik omurgada bu duruma sık rastlanır.¹⁰⁸

Karakteristik uzun kemik deformasyonları, eklem, sırt ağrısına, yürüyüş değişikliklerine neden olabilen Şekil 2a ve 2b de görüldüğü gibi tibia'nın ve femurun anterolateral eğilmelerini içerir.¹⁰⁹

Ekstremitelerde, özellikle femur veya tibiada eğrilme olduğu durumlarda tanı koymak daha kolaydır. Kemik ve çevresindeki yumuşak dokuya artan kan akışı nedeniyle deri sıcaklığında artış saptanabilir, bu durum tibia üzerinde daha kolay fark edilir. Üst ekstremitelerde uzun kemiklerinin eğilmesi, muhtemelen ağırlık taşıyan kemikler olmadığından, alt ekstremitedekine göre daha nadir saptanır.⁴

Paget hastalarında kırıklar travmatik, patolojik, tam veya kısmi olabilir (fissür kırıkları). Genellikle kortekse enine ve dik gelişirler. Kırıkların en sık görülen yerleri femurun küçük trokantör inferiyör kesiminde (şekil 3) ve tibia'nın üst üçte birindedir. Femur kırığı tibiadan daha sık görülür. Pagetik kemik artmış vaskülarite ile karakterize olduğundan, bu tür kemik kırıkları akut kan kaybına neden olabilir.¹¹⁰ Çatlaklar genel olarak iyi iyileşir. Birleşik olmayan (tam) kırıkların görülme sıklığı yüzde 40'tır. Tibial kırıklara göre femoral kırıklarda daha fazla birleşik olmayan (tam kırık) oluşur.¹¹¹



Şekil 2a: Tibianın anterior eğilmesi, **2b:** Femurun anterior eğilmesi



Şekil 3 : Travmatik femur tam kırığı

Kranyumun asimetrik genişlemesi ilk önce şapka boyutunda artış olarak dikkat çekebilir. Yüzeysel kafa derisi damarlarında, özellikle frontal ve temporal kemikler üzerinde belirginleşme gözlenebilir.⁴ Kafatasının karakteristik deformitesi osteoporoz circumscripta denilen frontal ve oksipital bölgede litik alanlar (şekil 4) içeren lezyondur.¹¹²



Şekil 4 : Osteoporoz circumscripta tipik lezyonu

Bir veya daha az sıklıkla, iki klavikulada genişleme gözlenebilir. Skapulada hastalık çok nadir görülür.⁴ Paget hastalığında omurga tutulumu sık görülen bir morbidite kaynağıdır. Lomber vertebra ve sakrum en sık etkilenir. Tek veya çoklu vertebra tutulumu olabilir. Zamanla, vertebralar genişler; sinir sıkışması, kifoz gibi malformasyonlar oluşabilir.^{109,113}

Bazı çalışmalarda tek tek hastalardaki hastalığın gelişimi incelendiğinde; tedavi edilmeyen hastalarda veya antipagetik tedavi alan hastalarda yanıt olarak yapılan sıralı radyografiler, sintigrafiler ve ALP ölçümleri ile bireylerin kemiklerinde hastalığın yavaş bir şekilde yayıldığı ve sonra stabilize olduğu; ALP aktivitesinin, hastalık genişlemesi ve artan metabolik aktiviteyi yansıttığı ve yıllar boyunca değerinin yükselebildiği gözlenmiştir. Yeni odakların daha sonra ortaya çıkması için çok az ikna edici kanıt vardır. Cerrahi prosedürlerle hastalık yayılabilir de, maksimum genişlik ve aktivitesine ulaşan hastalık, ALP seviyelerinde nispeten küçük dalgalanmalarla yıllar boyunca sabit olarak kalmaktadır. Tedavi almayan hastalarda yapılan çalışmalarda Pagetik kemiğin döngüsünün kendiliğinden düştüğü, sklerotik ve metabolik olarak inaktif olarak kaldığı gözlenmiştir.²⁷

Hastaların yaklaşık %10-15'i, SQSTM1 gen mutasyonlarına sahiptir. Bu hastalar tanı sırasında daha genç yaşta olup daha fazla etkilenen kemik sayısına sahiptirler. (poliostatik hastalık) Klinik tablonun daha şiddetli seyrettiği gözlenir.^{73,96}

Ayrıca yapılan bir çalışmada Paget hastalığı hastaları arasında sık eşlik eden Peyronie hastalığı bulunmuştur.¹¹⁴

2.7.KOMPLİKASYONLAR

Paget hastalığı ilişkili kemik ağrısı, özellikle vücut ağırlığının taşındığı eklem ve kemiklerde malformasyonlar, kemik kırığı, osteoartrit, yüksek kemik döngüsü olan hastalarda dolaşım sistemi bozuklukları sık görülmektedir. Hastalık sonucu eklem düzeltici cerrahi yapılma sıklığı artmıştır.

2.7.1.Neoplazi

Paget hastalığına bağlı gelişen sarkomlarda osteosarkom, fibrosarkom, kondrosarkom, anaplastik sarkom, dev hücreli tümör gibi değişken bir histoloji vardır.^{115,116} Tek bir tümörde birkaç tip histoloji bulunabilir. En sık osteosarkom saptanmaktadır.

Pagetik kemiğin altta yatan bozulmasından dolayı, bir sarkomun erken evresini tespit etmek zordur. Tipik olarak, kemiğin korteksini bozan benekli kalsifikasyon bölgelerine sahip bir radyoaktif odak olarak görülmektedir. Tümör kütlelerinin büyüklüğünü belirlemenin en iyi yolu, BT veya MR görüntülemesidir.⁴

Tedaviye zayıf yanıt veren veya genişleyen bir kitle, daha az yaygın olarak patolojik bir kırık eşlik eden kemik ağrısı, bir kemik tümörünün gelişimini gösterebilir. En yaygın

görülen kemik tümörü osteosarkomdur. Vakaların %0,2-1'inde gelişir. Kromozom 18 heterozigotitesinin kaybı ile ilişkili olarak, bu malign neoplazm; pelvis, femur, humerus, kafatası ve yüz kemiklerini etkiler ve akciğerlere metastaz yapma eğilimindedir.¹¹⁷ Belki de Paget hastalığında ortaya çıkan sarkomlu hastaların çoğunda erken tanı konamaması nedeniyle sağ kalım kısadır. Hastaların sadece %7,5-10'u beş yıl hayatta kalmakta olup, halen mevcut olan çoklu tedavi yöntemlerine rağmen prognoz zayıf kalmaktadır.¹¹⁸

Paget hastalığı olan hastalarda dev hücreli tümörler daha az görülür. Genellikle iyi huyludurlar. Paget hastalığı ile ilişkili olmayan dev hücreli tümörlerin aksine, Paget hastalığı olan hastalarda ortaya çıkan bu tür tümörler kafatası, yüz kemikleri ve pelvisi etkileme eğilimindedir, daha sonraki yaşlarda gelişir ve birden fazla bölgeyi etkileyebilir.¹¹⁹ Dev hücreli tümörün neoplastik bileşeni, füziform çekirdekler ve kümelenmiş kromatin içeren iç şeklindeki hücrelerdir. Bu hücreler nadiren mitozlara sahiptir. Bu tümörleri çenelerde sıkça ortaya çıkan dev hücreli onarıcı granülomlardan ayırmada bazı zorluklar olabilir.¹²⁰ Paget hastalığında dev hücreli tümörler genellikle cerrahi tedavi ve radyasyon tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilir. Birkaç hastada, yüksek dozlarda deksametazonun tümörleri küçülttüğü gösterilmiştir.¹²¹

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, dev hücreli kemik tümörleri prevalansının artmış olduğu görülüp, Paget hastalığına sahip olan bir ailede ZNF687 geninin patojenik mutasyonları tanımlanmıştır. Eş zamanlı yapılan başka bir çalışmada SQSTM1 mutasyonları olan veya olmayan diğer hastalarda da ZNF687 geninin ayrıca osteoklast ve osteoblast farklılaşması sırasında yüksek oranda eksprese edildiği ve genin hatalı (missense) mutasyonları olan hastalarda daha erken klinik bulgulara ve daha ciddi kemik hastalığına sahip olduğu gösterilmiştir.^{122,123}

Metastatik kanserlerin, Paget hastalığının yüksek vasküler lezyonlarına metastaz yaptığı da bildirilmiştir.¹²⁴

2.7.2.Sistemik Komplikasyonlar

2.7.2.1.Hiperkalsemi

Paget hastalarında immobilizasyonun bir sonucu olarak hiperkalsemi oluşabilir.¹²⁵ Bu duruma sık rastlanmamaktadır. Hareketsizliğe bağlı artmış kemik yıkımı ve azalmış kemik oluşumuna bağlanmaktadır. Hiperkalsemi ayrıca multiple myelom gibi bir malignite ile birlikte ortaya çıkabilir.¹²⁶ Paget hastalığında görülen hiperkalseminin daha sık olarak primer hiperparatiroidizmin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hiperparatiroidizm durumunun ameliyatla düzeltilmesi, plazma total alkalin fosfataz (ALP) seviyesinde azalmaya yol açabilir. Bu hastaların klinik özellikleri Paget hastalığı olmayan hiperparatiroidi hastaları ile oldukça benzerdir ve araştırmacılara iki hastalığın tesadüfen ilişkili olduğunu düşündürmüştür.¹²⁷

2.7.2.2.Hiperürisemi ve Gut

Hiperüriseminin nispeten ağır Paget hastalığı olan erkeklerde daha yaygın olduğu gözlenmiştir.¹²⁸ Gut artritinin karakteristik klinik tablosu bu kişilerin neredeyse yarısında ortaya çıkmıştır. Daha büyük bir çalışmada hiperürisemi (%20) ve gut (%4) oranlarında görülmüş olup insidansın arttığı düşünülmemiştir.¹²⁹ Hiperürisemi ve gut insidansındaki farklılıklar, iki çalışma grubundaki hastalarda hastalığın ciddiyetinin farklı olması ile açıklanabilir. Yaygın kemik tutulumu olan Paget hastalarında lezyonlarda yüksek miktarda nükleik asit döngüsü olması, ürat havuzunu, ürat metabolizmasının klinik rahatsızlıklarını ortaya çıkaracak kadar arttırabilir.¹³⁰

2.7.3.Kardiyovasküler Sistem

Paget hastalığının kardiyovasküler komplikasyonları; hastalık şiddetli olduğunda, kemik hipervasküleritesinin daha düşük periferik vasküler direnç ve artmış kalp debisi oluşturması ile ilişkilidir. Bu durumun esas olarak kutanöz vazodilatasyon artışından kaynaklandığı öne sürülmektedir.^{131,132} Paget hastalığının iskelet sisteminin %15'i veya daha fazlasında olması durumunda kalp debisinin arttığı gözlenmiştir.¹³³ Artan kalp debisi aort kapağında türbülansa neden olur ve kalsifik aort darlığına neden olabilir.¹³⁴ Interventriküler septumun kalsifikasyonu tam atriyoventriküler bloğa neden olabilir.^{135,136} Ayrıca aorta, iliak, femoral, gluteal ve pelvik arter kalsifikasyonunun Paget hastalığında kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir.¹³⁷

Kemik ve çevresindeki yumuşak dokuların vasküleritesinde artışın bir sonucu da, çeşitli vasküler çalma sendromlarıdır. Kafatasında belirgin şekilde genişlemesi olan hastalarda uykuya meyil, halsizlik ve unutkanlık olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, kanın beyin damarlarından dış karotid arter sistemine şant yapması ile açıklanabilir.¹³⁸ Ayrıca, omurilik disfonksiyonunun da, omurilik arterlerinden kemiğe şant yapması sonucu olabileceği öne sürülmüştür.¹³⁹

2.7.4.Nörolojik Sistem

Kafatası ve vertebra tutulumuna bağlı nörolojik semptomlar görülebilmektedir. Hastalar kafatası tutulumuna bağlı baş etrafında bant şeklinde ağrı, baş dönmesi, sersemlik tarif edebilir.¹⁰⁹

Geri dönüşümsüz işitme kaybı, kafatası tutulumu olan hastaların yaklaşık üçte birinde görülen en yaygın nörolojik komplikasyondur. Bu durum, 8. kranial sinirin sıkışmasından ziyade kohlear kapsül kemiğindeki yapısal veya yoğunluk değişikliklerinden kaynaklanmaktadır.^{105,140} Temporal kemiğin veya kulak kemikçiklerinin Pagetik tutulumu da

işitme kaybına neden olabilir.¹⁴¹ Vestibüler bozukluklar, hastaların daha küçük bir kısmında görülür ve bazen tinnitus günlük yaşamı etkileyebilir.¹⁴²

Paget hastalığının tanımladığı 23 hastadan dördünde izlem sırasında görme kaybı geliştiği bildirilmiş, ancak körlüğe nadiren rastlanması nedeniyle bu sıklık atipik olarak değerlendirilmiştir. Optik foramenlerin ve fissürlerin daralması, okülomotor sinirler üzerinde baskı oluşturması nedeniyle bazen oftalmopleji eşliğinde papilödem veya optik atrofi gelişebilir.¹⁴³ Papilödem, kafa içi basıncının artmasını da yansıtabilir. Ayrıca anozmi (muhtemelen kribriiform plak tutulumundan dolayı), pitozis, trigeminal nevralji, fasyal felci veya disfajili bulbar felci ortaya çıkmasına neden olabilir. Çok nadir olarak, kas zayıflığı, sternokleidomastoid, trapezius veya dilde atrofi oluşabilir.^{144,145}

Nadir durumlarda, kafatasının servikal vertebra (platybasia) tarafından basılması beyin sapı ve serebellum basısına, Sylvius kanalının tıkanmasına, ataksik yürüyüş ile birlikte giden hidrosefaliye neden olabilir. Hipervasküler kemik ilişkili vasküler çalma sendromuna bağlı demans gözlenebilir. Bazen nöral foramenlerin daralmasına bağlı I, II, V, VII, VIII kranial sinirlerin felci oluşabilir.¹⁴⁶ Bazı kişilerde, kafatasının ağırlığı o kadar büyük olabilir ki başını dik tutmakta zorluk çekerler. Bu kas spazmı boyun ağrısı ve gerginlik tipi baş ağrısına neden olabilir. Omurga deformitesi, paravertebral kasların spazmı nedeniyle oluşan aralıklı ağrı ile ilişkili olabilir.⁴

Kranyum kemiklerinin sık tutulmasına rağmen, Paget hastalığı yüz kemiklerinde oldukça nadirdir. Yüz şekil bozukluğu, maksilla veya mandibula genişlemesinin bir sonucu olabilir ve dişlerin yayılması, maloklüzyon ve diş kaybı eşlik edebilir.¹⁴⁷

Vertebra tutulumuna bağlı; vertebra gövdesi, pediküllerin veya laminanın genişlemesi sonucu spinal kord veya sinir kök basısı olabilir.^{148,149} Bu durum en iyi aksiyel tomografi ile görüntülenebilir. Spinal sendromlar, ligamentum flavum veya epidural yağa pagetik yayılma nedeniyle de ortaya çıkabilir.¹⁵⁰⁻¹⁵² Lomber vertebralarda kompresyon kauda ekina sendromu ve aralıklı nörojenik kladikasyoya yol açabilir.¹⁴⁹ Aynı zamanda etkilenen kemiklerin hipervasküleritesi, bitişik yapıların iskemisine neden olabilir (çalma sendromu). Bu, alt uzuvlarda lokalize edildiğinde yürüme zorluğu (intermittan kladikasyo benzeri) olarak ortaya çıkabilir.¹⁰⁵ Bütün bu mekanizmalara bağlı sinir kökü ağrısı, paraparezi, kuadriparezi gelişebilir.¹⁴⁶ Paget hastalığı lomber omurgayı daha sık etkilese de, nörolojik lezyonlar en sık Paget hastalığı torasik vertebrayı etkilediğinde ortaya çıkar. Vertebral kanal bu bölgede en dar olduğu için daha küçük alan anormallikleri bile vertebral kanalı sıkıştırabilir.¹³⁹ Diğer özellikler alt ekstremité güçsüzlüğü, kas atrofisi, genellikle çoklu dermatomları içeren değişken duyuşsal kayıp, derin tendon reflekslerinin kaybı, idrar retansiyonu veya kabızlığı içerebilir.¹⁴⁶

2.8.LABORATUVAR

Paget hastalığında artmış kemik yıkımı ve yapımının radyolojik ve histolojik kanıtları, kemik dönüşümünün biyokimyasal belirteçleri ölçülerek kolayca değerlendirilir. Plazma total alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinin ölçülmesi, Paget hastalığında 80 yıldan uzun süredir tanı ve takipte kullanılmaktadır. Dolaşımdaki enzim aktivitesi tedavi edilmeyen hastaların uzun süreli takibinde genellikle kademeli olarak artar veya değişmez. Plazma total alkalen fosfataz (ALP) seviyesinin yükselmesi, genellikle asemptomatik hastalığın varlığına dair tek ipucudur. Yükselmenin derecesi, hastalığın derecesi ve ciddiyeti ile büyük ölçüde ilişkilidir. Bununla birlikte, monoostatik ve polioostatik hastalığa sahip olanlarda normal veya sadece hafif yükselmiş plazma total alkalen fosfataz (ALP) seviyesi bulunabilir.¹⁵³ Karaciğer hastalığı olan veya hamile hastalarda, kemiğe özgü plazma alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinin immünoassay ile ölçülmesi tercih edilmelidir.¹⁵⁴

Artan kemik matriks yıkımı ilk olarak her tür kollajen tipinin bileşeni olan hidroksiprolinin idrarda atılımının artması ile gösterilmiştir. Daha sonra, piridinolin, deoksipiridinolin, tip I kollajen N-telopeptid ve C-telopeptid dahil olmak üzere daha spesifik kemik rezorpsiyon indeksleri geliştirilmiştir. Son iki kollajen bileşeni, kemik kollajen yıkımının en spesifik belirteçleridir.¹⁵⁵ Bu belirteçler arasında prokollajen tip I N-terminal propeptit, hastalığın sınırlı derecesine sahip hastalarda bile artması, relaps sırasında erken yükselmesi ve bisfosfonat tedavisine tam olarak yanıt vermesi nedeniyle en duyarlı yöntem olarak görülmektedir.¹⁵⁶ Nedeni bilinmeyen bir şekilde plazma osteokalsin hariç tüm kemik yapım ve yıkım belirteçleri benzer derecede etkilenir.¹⁵³ Sklerostin, yeni kemik oluşumunu engelleyen, osteositler tarafından üretilen önemli bir proteindir. Son zamanlarda serum sklerostinin, Paget hastalığında yükseldiği kaydedilmiştir. Ancak serum C-telopeptid veya serum prokollajen tip 1-N-terminal peptit seviyeleri ile ilişkili değildir. Bu bulgunun anlamı henüz belirlenememiştir.¹⁵⁷

Tablo 1: Kemik dönüşüm belirteçleri

Kemik yıkım belirteçleri
İdrar hidroksiprolin
Serum Tip 1 N- telopeptit kollajen
Serum Tip 1 C- telopeptit kollajen
Serum Tip 1 kollajen deoksipiridinolin çapraz bağları
Kemik yapım belirteçleri
Serum Alkelen Fosfataz
Serum kemik spesifik Alkelen Fosfataz
Osteokalsin
Serum Tip 1 N-terminal propeptit kollajen

Tip I kollajen N-telopeptid ve C-telopeptidin, serum ve idrar tahlilleri artık klinik kullanım için yaygınlaşmıştır. Bu analizler spesifik olmayan plazma total alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi üzerinde spesifik olana göre bir avantaja sahip olsa da, rutin klinik kullanım için bu ucuz tahlilin yerine geçmeleri gerektiğini gösteren herhangi bir çalışma yapılmamıştır.^{155,158}

Paget hastalığında altta yatan ana hücrel anormallik kemik yıkımının artması olarak görülmesinden dolayı, aktif Paget hastalığı olan bazı bireylerde serum kalsiyum veya idrar kalsiyum seviyelerinin artması beklenmektedir. Kırık, immobilizasyon, primer hiperparatiroidizm veya kemik metastaz yokluğunda bu durum gözlenmemektedir. Muhtemelen bu durum, eş zamanlı kemik oluşumundaki artışla açıklanabilir.^{156,159,160} Aşırı aktif olan Paget hastalığı özellikle kemik yıkımını baskılayan, ancak kemik oluşumunu etkilemeyen bisfosfonat tedavisi verilmesi gibi durumlarda, artmış kemik oluşumuyla ilişkili kalsiyum gereksinimini arttırarak hipokalsemiye neden olabilmektedir. Hipokalsemi sekonder hiperparatiroidizmi tetikleyebilir. Paget hastalığının tipik bulgusu; yüksek plazma total alkalen fosfataz (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.¹⁵³ Bununla birlikte, hiperkalsiüri ve böbrek taşı hastalığı Paget Hastalığı olanlarda daha sık görülür.¹⁰⁵

Paget hastalığında serum paratiroid hormon düzeyleri genellikle normaldir. Yüksek seviyeler genellikle eşlik eden primer hiperparatiroidizm varlığında bulunur.¹²⁷ Ayrıca böbrek yetmezliği veya D vitamini eksikliği varlığında da artması beklenir. Paget hastalığında serum kalsitonin düzeyleri normaldir ancak düşük seviyelerin hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceği konusunda düşünceler vardır. Serum 25-hidroksi-D vitamini ve 1,25-dihidroksi-D düzeyleri normaldir. Ancak 24,25-dihidroksi-D seviyelerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır.¹⁶¹

2.9.GÖRÜNTÜLEME

Paget hastalığına bağlı olduğu düşünülen lezyonlar, deformitenin derecesini belirlemek, olası kırıkları ve litik alanları tespit etmek ve bitişik eklemleri değerlendirmek için öncelikle düz radyografilerle değerlendirilmelidir.¹¹²

Paget hastalığının radyolojik özellikleri osteolitik, osteosklerotik ve mikst-tip lezyonlar olmak üzere üçe ayrılır. En erken karakteristik lezyonlar osteolitikdir ve en sık kafatasını çepeçevre saran osteolitik kafatası lezyonları izlenir. Schuller tarafından bu tipik görünüme "osteoporoz circumscripta" adı verilmiştir.¹⁶² Bu lezyonlar en sık frontal ve oksipital bölgelerde görülür ve zamanla birleşme eğilimindedir. Osteolitik lezyonların sıklıkla gözlemlendiği diğer bölge, alt ekstremitenin uzun kemikleridir. Lezyonlar genellikle kemiğin her

iki ucunda ortaya çıkar, nadiren diyafizde görülür. Osteolitik lezyonun normal kemikle birleştiği bölge, alev veya ters V şeklinde görülebilir. Şekil 5'te bilateral femur alt kısmında tipik örneği görülmektedir. Diğer karakteristik radyografik bulgular arasında; iyi sınırlanmış kama şeklinde osteoliz bölgesi olan “çim bıçağı” (blade of grass), osteolitik ve osteoblastik alanların bir arada olduğu “atılmış pamuk yünü” (cotton wool) görünümü ve vertebral gövdede kortikal kalınlaşma nedeniyle “resim çerçevesi” (picture frame) görünümünü bulunur. Şekil 6 ve 7'de atılmış pamuk manzarası örneği mevcuttur. Daha önce tamamen osteolitik bir karakter gösteren bölgeler heterojen bir osteosklerotik hale dönüşebilir.⁹²



Şekil 5: Ters alev, “v” görünümü

Zamanla kemiğin karakteri baskın bir osteosklerotik görünüme dönüşür. Bu durum daha sık olarak uzun kemiklerde görülebilir.⁹² Tablo 2 de Paget hastalığının radyografik özellikleri sıralanmıştır.

Dokuz ila onaltı yıl takip edilen hastalarda Pagetik lezyonların kalınlığındaki yıllık ortalama artış; kafatası ve tibia için 8,5 mm, femur için 9,4 mm ölçülmüştür. En hızlı ilerleme femurda görülmüştür.¹⁶³

Hastalığın izleminde sklerotik faza ilerlemesi ile alt ekstremitte uzun kemiklerinde sıklıkla lateral ve anterior eğilme gözlenir. Alt ekstremitenin uzun kemiklerindeki diğer bir radyolojik özellik, eğrilmiş kemiğin dışbükey görünüşünün korteksinde doğrusal enine radyolusent alanların varlığıdır. Bunlar fissür kırıkları olarak adlandırılır. Çok sayıda fissür kırığı görülebilir. Genellikle sabit kalsalar da, küçük bir yüzdesinde enine kırıklar ilerleyerek tam kırığa dönüşebilir.⁴



Şekil 6: Atılmış pamuk manzarası ve kalvaryumda kalınlaşma

Osteosklerotik faza kemik çevresi artışına neden olan periosteal yeni kemik oluşumu eşlik eder.⁹² Paget tarafından bildirilen ilk gözlemlerde, bir hastada kalvaryum kalınlığının normalden dört kat daha fazla olduğu bulunmuştur.⁵ Şekil 6'da kalvaryum kalınlaşması da görülmektedir.



Şekil 7: Atılmış pamuk manzarası ve sağ zigomatik kemik tutulumu

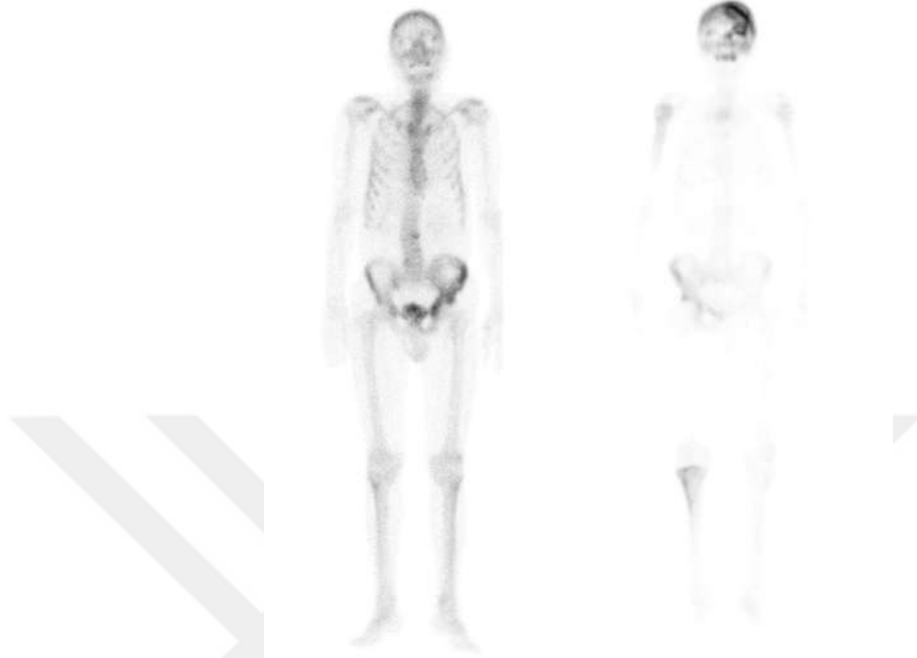
Tablo 2: Paget hastalığının radyolojik bulguları

Klasik Triadı	Kemik korteksinin kalınlaşması Trabeküler desenin artışı Kemik hacminde artış
Kist benzeri alanlar	
Kafatası tutulumu	Osteoporosis Circumscripta Kalınlaşmış kafatasında atılmış Pamuk görünümü Foramen Magnuma doğru ilerleyen baziler tutulum Kafatası tabanının sklerozu
Uzun kemikler	Diafizde “v” şeklinde ilerleyen litik lezyon Femurun öne veya yana eğilmesi Tibianın öne veya yana eğilmesi Fissür kırıkları
Pelvis	Sakrum ve iliumda trabeküler kalınlaşma İlium orta kısmında büyük litik lezyon gibi görünüm gösteren seyrelme alanı İliopektineal çizginin kalınlaşması Sekonder dejeneratif eklem hastalığı ile birlikte asetabular protrüzyon
Vertebra	Kemik periferinde kaba trabekülasyon Resim çerçevesi vertebra Genişlemiş vertebra gövdesi; ortası radyolusent etrafı trabekülize alan “Fil dişi vertebra” artmış dansite Sintigrafide “miki fare” görünümü

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çoğu hastanın değerlendirmesinde gerekli değildir. İnce kırıkları, spinal darlığı ve sekonder neoplazmaları saptamak için BT gerekebilir. MRG, spinal komplikasyonları değerlendirmede özellikle yararlı olabilir.¹⁶⁴

1974 yılında teknesyum^{99m} etiketli bisfosfonatın ticari olarak kullanıma sunulmasıyla rutin kemik taraması kullanıma girmiştir. Paget hastalığında, etkilenen kemik normal kemikle karşılaştırıldığında, intravenöz kemiğe özgü radyonüklid uygulamasından beş dakika sonra radyonüklid aktivitenin arttığı görülür. Radyonüklid aktivite normal kemikten 3-5 kat daha yüksektir. Kemik sintigrafisi, hastalığın yaygınlığı ve derecesini belirlemede çok etkili bir yöntemdir. Küçük osteolitik alanlarının varlığını belirlemede X ışınlarından daha hassastır. Paget hastalığı bazı lezyonlarını taklit edebileceğinden dolayı, lezyonların doğasını ayırt etmek için, radyonüklid aktivitesi yüksek olan alanların X-ray veya BT taraması ile değerlendirilmesi gerekir. Radyolojik olarak, tipik Paget görünümü olan bölgeler, sintigrafik ajanı tutmuyorsa, bu durumda inaktif hastalıktan bahsedilebilir. Bunun tersine, Paget hastalığına bağlı artmış kemik aktivitesi, henüz direkt grafilerde belirgin hale gelmeden önce sintigrafide görülebilir. Bu nedenle, tanıda kemik sintigrafisi, direkt grafilerden daha hassas bir yöntemdir.¹⁶⁵ Şekil 8a ve 8b’de poliostatik Paget hastalığına sahip olan iki hastanın lezyonları görülmektedir.⁴ Klasik Teknesyum-bisfosfonat kemik taramalarına ek olarak galyum içeren taramalar,¹⁶⁶ Fluorine-18-FDG PET taramaları,¹⁶⁷ Tl-201 taraması kullanılan

çalışmalar da vardır.¹⁶⁸ Kalsitonin tedavisine verilen cevabın, galyum taraması ile klasik kemik taramasına göre daha hızlı görüntülenebildiği bildirilmiştir.¹⁶⁶ Ancak Teknesyum-bisfosfonat kemik taramalarında lezyonların daha ayrıntılı görüldüğü saptanmıştır.¹⁶⁵



Şekil 8a ve 8b: Poliostatik Paget hastalığının kemik sintigrafisinde görünümü

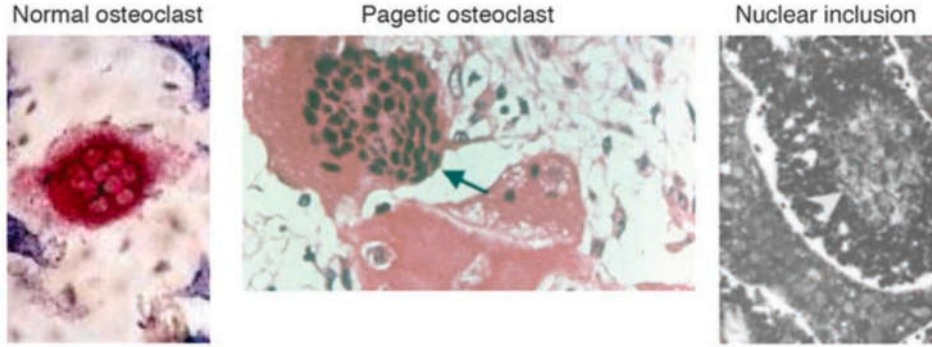
Hastada yeni ortaya çıkan veya ilerleyici semptomlar olmadıkça, tekrarlanan radyografilere veya kemik taramasına gerek yoktur.¹⁶⁴

2.10.PATOLOJİ

Paget hastalığının ilerleyici osteolitik odağıyla, normal kemik ara yüzünün histolojik incelemelerine dayanarak, ana anormalliğin lokalize osteoklastik kemik yıkım fazlalığı olduğu görülmüştür. Howship lakünaları, kortikal ve trabeküler kemikte artmış sayıda osteoklast mevcuttur.²² Osteoklastlar genellikle normalden daha büyüktürler. Normal osteoklastlarda bulunan 3-10 çekirdek yerine tek bir kesitte 100 çekirdeğe sahip olabilirler.¹⁶⁹

Korteksin içindeki osteoklastik aktivitenin ilerlemesi ile kemik hacmi azalır ve bireysel osteonlar birbirine karışır. Trabeküler kemikteki medüller boşlukların kemik hacmi osteoklastik aktivite ile benzer şekilde azalır. Yoğun osteoklastik aktivite ile birlikte, normal yağ veya hematopoetik ilik, oldukça vasküler olan fibroelüler stroma ile değiştirilir. Olgun lezyonda, lamellar ve woven kemik karışımının kaotik bir "mozaik" desene dönüştüğü, woven kemikle iç içe geçmiş düzensiz lamellar kemik parçalarının olduğu bir kemik matriksi vardır. Kemik korteksinin normal dış ve iç çevresel tabakalarındaki ve interstisyel tabakasındaki lameller yapı tamamen bozulmuştur. Tombul osteoblastlar, yeni kemik oluşumu yüzeylerinde

çok sayıda bulunur. Kemik yüzeylerinde bol miktarda osteoid olmasına rağmen osteoid bağlantılarının kalınlığında artış yoktur.¹⁷¹



Şekil-9: Osteoklastlar normal kemikte ve Paget hastalığında. (A) Normal osteoklastlar, büyük hücre başına 3 ila 20 çekirdek içeren çok çekirdekli hücreler. (B) Pagetik osteoklastlar, sayı ve ebatta belirgin şekilde artış ve 100 çekirdek içerebilir. (C) Ultrastrüktürel incelemede pagetik osteoklastların kendine has nükleer özelliği (ok ucu) parakristalin dizileri içeren paramiksoviral nükleokapsitlere benzeyen sitoplazmik inklüzyonlar.¹⁷⁰

Paget kemik hastalığının doğal seyri 3 evreden oluşur. İlk aşama olan osteolitik, yoğun kemik erimesi ve hipervaskülarizasyon ile karakterizedir. İkinci faz karışık osteoblastik/osteolitik; bu aşamada, rezorpsiyon bölgelerine toplanan sayısız osteoblast tarafından yeni kemik matriks üretimi artışı, osteoklastlar tarafından devam eden kemik rezorpsiyonuna paralel olarak meydana gelir. Bununla birlikte, yeni kemik matriksinin mineralizasyonu bozuktur. Sonuç olarak normal lameller kemik, gelişigüzel (woven) kemikle değiştirilir. Üçüncü evre sklerotik veya “burned out” evresidir. Bu evrede, kemik yıkımı, normalden daha zayıf olup; yoğun, sklerotik, düzensiz bir kemik bırakarak aşamalı olarak azalır. Her 3 faz, farklı iskelet bölgelerinde aynı anda bulunabilir.^{51,92}

Paget hastalığında osteoklastlarda, çekirdekte veya sitoplazmada mikrofilamentler barındırdığı gösterilmiştir.⁵¹ Mikrofilamentler, Paramyxoviridae familyasındaki virüslerin nükleokapsidleri ile aynı yapısal özelliklere sahiptir. Paramyxoviridae familyası; solunum sinsityal virüsü, kızamık gibi çocukluk çağı enfeksiyonlarına yol açtığı bilinen bir RNA virüs ailesidir. Nükleokapsit benzeri yapılar, osteoklast mikrofilamentlerinde bulunurken, aynı örnekteki osteoblastlarda, osteositlerde veya kemik iliği hücrelerinde bulunmamıştır. Aynı mikrofilamentler kemiklerin dev hücreli tümörlerinde osteoklastların küçük bir yüzdesinde ve osteopetrozis ve piknodizostozlu bazı hastaların osteoklastlarında bulunmuştur.¹⁷² Paget hastalığının osteoklastlarında viral nükleokapsitlerin varlığı tartışmalıdır.⁵⁹

2.11.AYIRICI TANI

Paget hastalığının neden olduğu kemik lezyonları kemik metastazlarından ayırt edilmelidir. Eğer, kemik görüntülemesi bir yıl önce normal ise veya lezyonların ilk çıkışından yıllar sonra yeni bölgelere yayılmış ise ya da spesifik olmayan yeni radyografik bulgular varsa metastaz varlığından şüphelenilmelidir. Kemik metastazından şüpheleniliyorsa, kemik biyopsisi düşünülmelidir. Kemik iliği biyopsisi Paget hastalığını teşhis etmek için gerekli değildir.

Paget hastalığı için bir hastayı değerlendirirken akılda tutulması gereken bir başka bozukluk, aynı zamanda juvenil Paget hastalığı olarak da bilinen ailesel hiperfosfatazidir. Ailesel hiperfosfatazi yüksek döngülü iskelet bozukluğu ile giden, TNFRSF11B'deki mutasyonlardan (osteoprotegerini kodlar) kaynaklanan, otozomal resesif kalıtım paterni olan ve bebeklik döneminde tanı konulan bir hastalıktır.

Paget kemik hastalığı, TNFRSF11A'daki mutasyonların neden olduğu bir hastalık olan ailesel ekspansil osteolizden de ayırt edilmelidir (RANK'ı kodlar) ve otozomal dominant kalıtımla karakterizedir.¹⁰⁹

2.12.TEDAVİ

1975'ten önce, Paget hastalığının bazı belirtilerini hafifletmek için spesifik olmayan bazı tedaviler kullanıldı. Ağrı kesici ilaçlar dışında hiçbirisi ile istenen etkiye ulaşılamadı. Somon kalsitoninin gelişmesiyle birlikte yeni ve etkili bir tedavi dönemi başladı. Halen, hastalığın mükemmel kontrolünü mümkün kılan çok sayıda etkili ajanlar vardır.⁴

Hastaların çoğu asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Genellikle semptomatik hastalar ağrı kesme amacıyla tedavi edilir. Bununla birlikte, hastalık ilerleyicidir ve daha önce asemptomatik olan hangi hastalarda semptom ve komplikasyon gelişeceğini tahmin etmek güçtür. Öte yandan, mevcut etkin tedavi sadece semptomları azaltmakla kalmaz, aynı zamanda anormal kemik yapısını normale döndürür. Ayrıca, kemik döngüsü yeterince baskılanırsa komplikasyonların önlenebileceğine dair göstergeler vardır.¹⁰⁵

Paget hastalığı için etkili ilaç tedavisi 40 yıldan uzun bir süre önce gelişmiş olmasına rağmen tedavi için kesin kılavuzlar sağlayabilecek büyük, randomize, uzun süreli klinik çalışmalar mevcut değildir.

Paget Hastalığının İlaç Tedavisinde Endikasyonları;

- Kemik ağrısı (aktif kemik lezyonlarının neden olduğu veya kafatasının tutulmasına bağlı baş ağrısı, pagetik radikülopati ve artropatinin neden olduğu bel ağrısı, fissür kırıklarına bağlı semptomlar)
- Biyokimyasal olarak aktif pagetik lezyonların yüksek riskli bölgelerde bulunması (ağırlık taşıyan kemikler veya potansiyel sinir kompresyon bölgesi)

- Plazma total alkalen fosfataz (ALP) seviyesi normalin üst sınırının 2-4 katı olması
- İmmobilizasyon nedeniyle hiperkalsemi varlığı
- Vertebral tutulumuyla ilişkili nörolojik hasar varlığı
- Yüksek çıkışlı konjestif kalp yetmezliği olması
- Ortopedik cerrahi hazırlığı yapılması
- İşıtme kaybı, şekil bozukluğu gibi komplikasyonların önlenmesi

olarak sayılabilir. Ancak bu endikasyonlar, literatürün gözden geçirilmesine ve geniş kişisel deneyimlere dayanmaktadır.^{173,174}

Tedavi ile nadir durumlarda görülen hiperkalsemi düzeltilebilmektedir. Nörolojik bozukluklar tedavi ile düzelebilmektedir. Yüksek debili kalp yetmezliği, kalp iş yükünü azaltan bir tedaviye olumlu yanıt vermektedir. Elektif ortopedik cerrahi öncesi kemiğin ve çevresindeki yumuşak dokunun vaskülerliğinin azaltılması, perioperatif kanamayı azaltır. Kranial hastalığı olan hastaları tedavi ederek ısıtme kaybının ilerlemesinin azaldığına dair bazı kanıtlar vardır. Alt ekstremite uzun kemiklerinde ve sekonder osteoartritte deformasyonun önlenmesi olasıdır. Ancak bazı çalışmalarda tedavinin ısıtme kaybını iyileştirmesi olası değildir. Uzun kemiklerin eğilmesini de düzeltmez. Tedavi ile ikincil artrit kaynaklı ağrı iyileşebilir. Muhtemelen, erken tedavi gelecekteki kırıkların insidansını azaltacaktır. Sarkom insidansı veya dev hücreli tümör oluşumunun etkilenip etkilenmediği konusu hala tartışmalıdır. Gelecekte oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi gibi uzun vadeli tedavi hedeflerine ulaşmak için plazma total alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinin normal aralıkta tutulması gerekmektedir. Uzun vadeli çalışmalarla komplikasyonların gelişmesinin önlenip önlenmediğinin araştırılması gerekmektedir.^{4,174}

Tedavi için diğer bir önemli endikasyon da omurilik tutulumu komplikasyonu olan spinal arterlerden vasküler çalma sendromuna bağlı omurilik iskemisi olmasıdır. Bu nadir görülen komplikasyon genellikle ameliyata kötü yanıt verir, ancak bisfosfonatlarla yoğun tedaviyle fayda görebilir.¹⁷⁵

Bazı merkezlerde sadece kemik ağrısı ile başvuran semptomatik hastalara tedavi vermek önerilmektedir. İleride Ailesel Paget hastalığının klinik ve genetik altyapısının daha iyi anlaşılması ile klinik olarak belirgin bir hastalığı olmayan ancak mutasyona sahip olan genç bireylerin tedavisinin hastalık ilerlemesini durdurup durduramayacağının cevaplanacağı düşünülmektedir.¹⁷⁶⁻¹⁷⁹

Bu klinik, histolojik ve radyolojik yanıtlar, komplikasyonların gelişmesinden önce bir bisfosfonatla müdahale ihtiyacını vurgulamaktadır. Sadece semptomatik tedavi alan hastalarla, yoğun şekilde bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarının klinik sonuçları kıyaslanmıştır.^{180,181} PRISM çalışmasında Paget Hastalığına sahip 1324 hasta kohortu 3 yıl ortanca takip edilmiş; (dağılım 2 ile 5 yıl arasında) semptomatik tedavi grubu, yalnızca ilk önce analjezik veya antiinflamatuvar ilaçlar verilip pagetik kemik ağrıları devam ettiği

müddetçe ardından bisfosfonatlarla tedavi edilmiştir. Yoğun tedavi alan grup, plazma total alkalin fosfataz (ALP) seviyelerini normal aralıkta tutmak amacıyla semptomlara bakılmaksızın tekrarlayan bisfosfonat kürleri almıştır. Değerlendirilen son noktalar; kırık, ortopedik cerrahi yapılma oranı, yaşam kalitesi, kemik ağrısı ve işitme eşikleri olup, serum ALP düzeyleri yoğun tedavi grubunda, tedaviye başladıktan sonraki 4 ay içerisinde semptomatik tedavi grubuna göre anlamlı derecede düşmüş ve çalışma boyunca daha düşük kalmıştır. Gruplar arasında yaşam kalitesi, genel bedensel ağrı veya pagetik kemik ağrısında bir fark bulunmamıştır. Odyometri ile değerlendirilen işitme eşikleri, anlamlı bir şekilde değişmemiş ve tedavi grupları arasında farklılık göstermemiştir. Yoğun tedavi grubunda 661 hastanın 46'sında (%7) ve semptomatik tedavi grubunda 663 hastanın 49'unda (%7,4) klinik kırık, yoğun tedavi grubunda 661 hastanın 50'sinde (%7,3) ve semptomatik tedavi grubundaki 663 hastanın 55'inde (%8,3) ortopedik cerrahi gerekmiştir. Bu farklılıklar anlamlı değildir. Sonuç olarak yoğun bisfosfonat tedavisinin semptom odaklı tedaviye göre klinik bir avantaj sağlamadığı sonucuna varılmıştır.¹⁸⁰ PRISM-EZ çalışmasında ise önceki çalışmanın uzun vadeli etkileri incelenmiş, çalışma 3 yıl uzatılmıştır. İlk tercih tedavi olarak zoledronik asit kullanarak, 270 hastada kemik dönüşümünü normalleştirmek amacıyla yoğun bisfosfonat tedavisi sürdürülmüş. 232 hastada semptomatik tedavi, sadece kemik ağrısının tedavisi için bisfosfonat verilmiştir. Önceki çalışmadaki gibi kırık, ortopedik cerrahi yapılma oranı, yaşam kalitesi, kemik ağrısı ve işitme eşikleri değerlendirilmiştir. Serum total alkalin fosfataz (ALP) konsantrasyonları, çalışma başlangıcında yoğun grupta anlamlı olarak düşük kalmış ve çalışma ilerledikçe gruplar arasındaki farklar artmıştır. Tedavi grupları arasında yaşam kalitesi ölçütlerinde veya kemik ağrısında klinik olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Uzun süreli yoğun bisfosfonat tedavisinin, semptomatik tedaviye karşı klinik bir yarar sağlamadığı ve kırık, ortopedik olaylar ve ciddi yan etkiler riskinde anlamsız bir artışla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bisfosfonat tedavisinin kemik dönüşümünü baskılamak yerine semptomların kontrolüne odaklanması gerektiğini vurgulamışlardır.¹⁸¹ Ancak çalışmanın tasarımı, hasta seçimi ve kullanılan tedavi rejimlerinin tutarsızlığı nedeniyle eleştirilmiştir.¹⁸²

2.12.1.Bisfosfonatlar

Paget hastalığının temel dayanağı, bisfosfonatlarla antirezorptif tedavidir. Başlangıçta difosfonatlar olarak bilinen bu ilaçlar, kemiğin mineralleşmesi için gerekli bir bileşen olduğuna inanılan inorganik pirofosfonatın analoglarıdır. Tüm bisfosfonatlar, pirofosfattaki P-O-P çekirdeği yerine geçen P-C-P çekirdeğine sahiptir. Doğal olarak meydana gelen P-O-P'nin aksine, P-C-P yapısı metabolik yıkıma karşı daha dirençlidir. Bisfosfonatlar, kısmen, hidroksiapatite bağlandıkları için kemik metabolizması üzerinde uzun bir etkiye sahiptir. Bisfosfonatların ana etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. İn vivo olarak

bu duruma ikincil kemik oluşumunda düşüş izlenir. Geliştirilen en eski bisfosfonatlar, etidronat, tiludronat ve klodronat, hidrolizlenemeyen adenosin trifosfat analogları üreterek etkilerini gösterir. Pamidronat ve risedronat gibi daha sonradan daha güçlü aminobisfosfonatların üretilmesi, mevalonat yolunda önemli bir enzim olan farnesil pirofosfat sentazın inhibisyonu sağlayarak protein prenilasyonunu inhibe ederek osteoklastların apoptozunu indüklemektedir. Bu nedenle de azot olmayan bisfosfonatların aksine (ATP'nin bir terminal pirofosfat kısmını değiştirerek osteoklastların apoptozuna neden olur) tedavi kesildikten sonra bile etkin kalıcılık sağlar.¹⁷⁴

Genel olarak, bisfosfonatların doğrudan osteoklastların farklılaşması ve işlevine etki ettiğine inanılmasına rağmen, bazı bisfosfonatların in vitro insan osteoblastlarında hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve gen ekspresyonunu düzenlediğini gösteren kanıtlar vardır.¹⁸³

Tablo 3: Bisfosfonatlar ve Paget Hastalığında kullanım şekilleri ^{184 185}

Tedavi rejimi	Kullanım şekli
Kalsitonin	50-100 U/gün, subkütan, haftada 3 gün, 6-18 ay boyunca
Etidronat	400 mg/gün, 3 ay boyunca
Tiludronat	400 mg/gün, 3 ay boyunca
Klodronat	400-1600 mg/gün peroral, 3-6 ay boyunca veya 300 mg/gün intravenöz, 5gün 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)
Neridronat	200 mg, intravenöz, üst üste 2 gün
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, subkütan, her 6 ayda (sadece vaka raporları vardır)

Paget hastalığı olan ve bisfosfonat tedavisi alan hastaların kemik dönüşümleri, kemik yıkımı hızında hızlı bir düşüş, ardından kemik oluşumu hızında daha yavaş bir azalma ile öngörülebilir bir desen izlemektedir. Güçlü bir bisfosfonat ile kemik yıkımındaki azalma tedaviye başladıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar. Bu başlangıç döneminde kemik oluşumu değişmez, daha yavaş bir oranda ikincil olarak azalır. Böylece üç ila altı ay sonra daha düşük bir kemik döngüsü ile yeni bir dengeye ulaşılır.¹⁸⁶

Tedavinin başlamasından 10-15 gün sonra kemik yıkımının biyokimyasal değerlerinin yüksekliği ve düşüş seviyesi, bisfosfonatın kemik döngüsü üzerindeki uzun vadeli etkisini

tahmin ettirebilir.¹⁸⁷ Öte yandan, kemik yıkımının erken yetersiz baskılanması, ilave tedaviye ihtiyaç duyulduğunu gösterir. Bu durumda, güçlü bisfosfonatlarla tedavinin uzatılması gereksizdir. Kısa süreli tedavi, serum ALP aktivitesinin ölçümleriyle değerlendirildiğinde, biyokimyasal remisyon sağlamak için yeterlidir. Günümüzde tedavinin etkinliği sadece serum ALP aktivitesini normal aralığa indirgeme kabiliyeti ile değerlendirilmektedir. Klinik pratikte serum ALP aktivitesini, tedavinin başlamasından 3 ay sonra ölçmek gerekmez, 6 ay en uygun zamandır.¹⁰⁵

Bisfosfonat tedavisinin ilk aşamasında, kemik yıkımı ve kemik oluşumu birbiri ile dengede olmadığı dönemde, kemiklerde kalsiyumun metabolizmasında değişikliklere yol açacak kadar kalsiyum tutulumu artmaktadır. Serum kalsiyum konsantrasyonundaki düşüş, paratiroid hormon salgılanmasını ve buna bağlı olarak böbreklerde kalsitriol üretimini uyarır. Bu durum, kalsiyumun böbreklerden (paratiroid hormonu) ve bağırsaklardan (kalsitriol) emilimini arttırır. Sonuç olarak, kalsiyum dengesinde belirgin, ancak geçici bir artış görülebilir.

Serum fosfat konsantrasyonlarındaki eşlik eden azalma, paratiroid hormonunun böbrek etkisinden kaynaklanmaktadır. Kemiklerin yeniden şekillenmesi ile kalsiyum dengesi tedavi öncesi seviyelerine geri döner. Kalsiyum metabolizmasındaki bu aşamalı değişiklikler sayesinde hastalarda semptomatik hipokalsemi gelişimi önlenir. Bununla birlikte, dünyanın çeşitli yerlerindeki yaşlı hastalar genellikle kalsiyum eksikliği veya D vitamini yetersizliğine sahiptir. Bu nedenlerden dolayı, özellikle hastalık çok aktif ise kalsiyum ve D vitamini takviyeleri genellikle tavsiye edilir.¹⁰⁵

Tedaviye yanıt verildiğinde, ağrı şikayeti olan hastaların %80'inden fazlasında net bir iyileşme hatta ağrının ortadan tamamen kaybolması gözlenir. Genel olarak tedavinin başlamasından 1 ila 3 ay sonra kemik ağrısında bir azalma görülür, etki 6 ay sonra maksimum olur ve kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri normal aralıkta kaldığı sürece devam eder. Etkili bir bisfosfonat ile tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra, etkilenen bölgelerde ağrıda geçici bir artış olabilir ve hastalar bu duruma karşı uyarılmalıdır. Osteoartrit nedeniyle ağrı, hastaların yaklaşık %75'inde tedaviye yanıt vermez. NSAID'ler daha sonra bu hastalarda kullanılabilir. Kalça eklemi etkilenirse, semptomları kontrol etmek için kalça artroplastisi gerekebilir. Lomber vertebra tutulmasından kaynaklanan sırt ağrısı genellikle tedavi ile rahatlamaz. Femur ve tibia deformasyonu ile ilişkili ağrılı hastaların yaklaşık yarısı bisfosfonat tedavisine olumlu yanıt verir, ancak ağrı devam edebilir ve düzeltici bir osteotomi gerekebilir. Omurilik sıkışmasının düzeldiğine dair raporlar vardır.¹⁰⁵

Biyokimyasal ve klinik remisyonlar uzun süreli olup nüksler yavaş gerçekleşir. Bu nedenle remisyondaki hastaların takip aralığı 12 aydan kısa olmamalıdır. Remisyon süresi, serum ALP aktivitesindeki azalma ve etkilenen kemiklerin sayısı ile belirlenir. Tedavi ile serum ALP aktivitesi ne kadar düşük olursa remisyon süresi o kadar uzar. Serum ALP aktivitesinin normal aralık içinde iyi bir şekilde baskılanması, uzun süreli remisyonlar için ön

şarttır ve tedavinin amacını oluşturur. 152 hastayı içeren, %83 ağrı şikayeti olan bir çalışmada, hastalar bisfosfonat olpadronat ile kısa süreli tedavi edilmiş, median 78,9 ay biyokimyasal remisyon gözlenmiş olup ağrı skorlarının kötüleşmesi biyokimyasal nüks olasılığı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur.¹⁸⁸ Bu gözlemler, kemik turnover biyokimyasal belirteçlerinin ağrı ile ilişkisini ve bu değerlerin normal aralıkta tutulmasının önemini vurgulamaktadır.¹⁸⁹

Etkili bisfosfonatlarla kemik histolojisinde düzelme ve normal lamel yapılı kemik oluşumu bildirilmiştir. Radyolojik olarak genellikle hastalığın ilerlemesinde durma görülür. Eğer lezyonlar litik ise veya uzun kemiklerde ve kafatasında lokalize ise radyolojik iyileşme dramatik olarak gözlenebilir. Diğer alanlarda iyileşme yavaştır ve bazen deneyimli olmayan radyologlar tarafından gösterilmesi zordur. Etkili tedavi, kemik sintigrafilerinde radyoizotop alımında üssel bir azalmaya neden olmaktadır. Bununla birlikte, daha önce kullanılan bisfosfonatlar ile lezyonların sadece %10-%30'u normale dönmüş ve çok yüksek bisfosfonat dozları kullanılmadığında kemik sintigrafilerinde rezidüel radyoizotop alımı tespit edilmiştir. Ancak bu tür sintigrafik değişiklikler, zoledronat ile sistematik olarak çalışılmamıştır, fakat vaka çalışmalarında incelenen hastaların çoğunda etkilenen kemikte radyoizotop alımının normalleştiği gösterilmiştir.¹⁹⁰

Tablo 4: 2011 yılında yapılan derlemede bisfosfonat tedavileri ve ALP düzeyini düşürmedeki etkinlikleri¹⁹⁵

Bisfosfonat	Tedavi Şeması	ALP'de düşme yüzdesi	Normal ALP'ye ulaşma yüzdesi
Tiludronat	çeşitli	49-59	11-44
Alendronat	40 mg/gün, 6 ay boyunca	73-79	48-63
Risedronat	30 mg/gün, 2 ay boyunca	69-77	73
İbandronat	6 mg /iv, 1-2 defa	70	70
Zoledronat	5 mg /iv, tek doz	80	89

Paget hastalığı olanlara verilen tüm bisfosfonatlar kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçlerini önemli ölçüde azaltır, ancak hastalığı remisyona girdirme yeteneklerinde önemli farklılıklar vardır. Genellikle, güçlü bisfosfonatlar ile daha iyi tedavi yanıtı alınır. Bunlardan, tek seferlik intravenöz zoledronat 5 mg infüzyonu şu anda tercih edilen tedavi olarak kabul edilmektedir. Zoledronik asit osteoklastlarda farnesil pirofosfat sentaz enziminin en güçlü inhibitörü olup aynı zamanda kemik için en güçlü bağlanma afinitesine sahiptir. Neredeyse tüm tedavi gören hastalarda başlangıç ALP düzeyleri ne kadar yüksek olursa olsun biyokimyasal remisyon sağlanır, hastaların yaşam kalitesini geliştirir ve etkisi yıllarca devam

eder. Remisyon, median altı buçuk yıl boyunca korunur. Daha az kapsamlı hastalık eğilimi ile mevcut yüksek etkili tedavi rejimleri olması, etkilenen her bir kemiğin, etkili bir şekilde yüksek miktarda bisfosfonat alması anlamına gelir, bu nedenle 5-10 yıllık uzun süreli remisyonlar yaygındır. Ancak, herhangi bir ajan ile uzun vadeli biyokimyasal remisyonların ne kadar sürebileceği, işitme kaybı ve deformite gibi ilerideki komplikasyonların ne kadar engellenebileceği gösterilmelidir.^{189,191-194} Remisyon süresi doz bağımlı olduğu gibi, plazma total alkalin fosfataz (ALP) aktivitesinin en düşük değeri, etkilenen kemiklerin sayısı ve önceki tedavilerin sayısı ile ilişkili gibi görünmektedir.¹⁸⁸

En az güçlü bisfosfonat olan etidronat, Paget hastalığının metabolik aktivitesinin baskılanması bakımından somon kalsitonine benzer. Daha güçlü aminobisfosfonatlar, pamidronat, alendronat, risedronat ve zoledronik asit, hastaların çoğunda biyokimyasal remisyon sağlar. Geçmişte yaygın hastalığı olan ve belirgin şekilde yüksek biyokimyasal parametreleri olan hastalarda plazma total alkalin fosfataz (ALP) aktivitesi etkileyici olarak azalmış olup, ancak normal seviyelere ulaşamamıştır.¹⁹⁶ Alendronat ve zoledronat gibi güçlü aminobisfosfonat ilaçlar, Paget hastalığı için tercih edilen tedavi yöntemleri olmuştur. Çok daha büyük etkililikleri ve etki süreleri göz önüne alındığında, etidronat veya kalsitonin gibi daha az etkili bisfosfonatların kullanımı için çok az gerekçe vardır.^{177,193,197}

Etidronat tedavisine direnç, ilacın altı aylık iki kürünün ardından sıklıkla görülür.¹¹⁵ İntravenöz pamidronat¹⁸⁸ ve Klodronat¹¹⁵ direncinin de kanıtı vardır. Pamidronat dirençli hastalarda, alendronat ile tedavi etkili,¹⁹⁸ Klodronat dirençli hastalarda, risedronat veya pamidronat ile tedavi etkili bulunmuştur.¹⁹⁹ Bu tedavilerin zaman içindeki etkinliğindeki azalmadan sorumlu mekanizmayı açıklayan hiçbir bilgi yoktur. İlaçların etkinliğindeki bir değişiklikten ziyade, hastalık aktivitesindeki bir artış da bu duruma yol açabilir.²⁰⁰

2.12.2.Bisfosfonatların yan etkileri

Oral bisfosfonatlar zayıf bir şekilde emilir ve sadece suyla alınması gerekir. Klinik çalışmalarda, gastrointestinal sistemi içeren yan etkiler, ilacı alan hastalarda plasebo grubundan daha fazla değildir. Ancak, bazı kişiler karında sıkıntı hissi veya ishal yaşamıştır. Oral aminobisfosfonat alan hastaların özefagus tahrişini azaltmak için ilacı aldıktan sonra en az 30 dakika dik durmaları önerilir.¹⁹⁴

Azot içeren bisfosfonatlarla ilk kez tedavi edilen hastaların %30-%50'sinde, tedavinin ilk 3 günü boyunca, dolaşımdaki interlökin 6 seviyelerinin yükselmesi ile ortaya çıkan ateş, kas ağrısı, grip benzeri sendrom gibi akut faz reaksiyonu bulguları gözlenebilmektedir. Bu semptomlar geçicidir ve tedaviye devam edildiğinde spesifik önlemler alınmadan azalır. Bu cevap doz bağımlıdır ve oral tedaviden ziyade intravenöz tedavide daha sık gelişir. Genellikle yeniden tedavi verildiğinde görülmez veya daha düşük şiddette gelişir. Daha önceden azot içeren başka bir bisfosfonat tedavisi almış (etidronat veya klodronat dışı) hastalarda

genellikle yan etkiler gözlenmez. Laboratuvar bulguları akut faz reaksiyonu ile tutarlıdır. Akut faz reaksiyonundan sorumlu mekanizmanın, D vitamini eksikliği ile kötüleşen gama delta T hücrelerinden sitokin salınımı olduğu görülmektedir.^{189,193,194,201-203}

Bisfosfonatlarla tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu gelişimi iyi bilinmektedir. Bu durum daha çok aylık infüzyon verilen kanser hastalarında görülür. Paget hastalığı olan hastalarda nadirdir.²⁰⁰

Hipokalsemi, kas-iskelet sistemi ağrısı, atipik kırıklar ve atriye fibrilasyon diğer bilinen yan etkileridir. İlaçlar evre IV ve V kronik böbrek hastalığında ve hamilelikte kontrendikedir.¹⁷³ Hipokalsemiyi önlemek için tedaviye başlamadan önce 25-hidroksi-D vitamini seviyesinin >20 mg/dL olduğundan emin olunmalı ve tedavi sırasında yeterli kalsiyum ve D vitamini takviyesi sağlanmalıdır. Çene osteonekrozu riskini azaltmak için, herhangi bir büyük dental işlem planı varsa tedaviye başlamadan önce tamamlanmalıdır.²⁰⁴

Etidronat 5 mg/kg vücut ağırlığından daha büyük bir dozda kullanıldığında, osteomalazi olabilir.²⁰⁵ Etidronat kullanımının bir başka dezavantajı, biyokimyasal iyileşme kanıtlarına rağmen osteolitik lezyonların ilerleyebilmesidir.²⁰⁶ Bu sebeple artık kullanılmamaktadır.

Yüksek doz intravenöz pamidronat ile tedavi edilen birkaç hastada da bozulmuş kemik mineralizasyonu geliştiği ve geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir.²⁰¹ Bisfosfonatlara alerjik reaksiyonlar nadirdir ve en yaygın olarak pamidronat nedeniyle konjonktivit, iritis veya üveit gibi inflamatuvar göz reaksiyonları şeklinde görülür. İntravenöz pamidronattan sonra ototoksisite ve merkezi sinir toksisitesi vaka raporları vardır.^{105,207}

Çoğu bisfosfonatta alerjik cilt reaksiyonları zaman zaman gözlenmiştir. Bisfosfonat kullanımının faydası, riskinden fazla olması nedeniyle, Paget hastalarının tedavisinde özellikle zoledronatın kullanımını kuvvetle desteklenmektedir.¹⁰⁵

2.12.3.Kalsitonin

Kalsitonin, temel farmakolojik etkisi, kemik yıkımının hızlı inhibisyonu olan bir peptid hormondur. Osteoklastların yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir. Somon kalsitonin, Paget hastalığının tedavisi için onaylanan ilk kalsitonin türüdür. Günlük veya haftada üç kez verilen 50-100 U doz, çoğu hastada 2-6 hafta içinde kemik ağrısında rahatlama sağlar. Ek olarak, bazı hastalarda nörolojik defisitlerde çarpıcı bir iyileşme yaşanmıştır. Etkilenen tibia üzerindeki cilt sıcaklığı da etkilenebilir. Hastalığın metabolik aktivitesinin baskılanmasının ardından kalp debisi azalır.²⁰⁸ İşitme kaybının stabilizasyonu da kaydedilmiştir.²⁰⁹ İlacın Paget hastalığından etkilenen kemiğin vaskülerliğini azalttığı gösterilmiş olduğundan, ameliyat öncesi ortopedik prosedürler planlanan hastalarda kanama derecesini düşürmek için verilmiştir.²¹⁰ Tek bir enjeksiyon, kemik yıkımının akut inhibisyonunu yansıtacak şekilde idrar hidroksiprolinde hemen bir düşüşle sonuçlanır. Birkaç

ay içinde maksimum etki oluşur. Plazma total alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi daha yavaş düşer. Genelde bir ay boyunca belirgin bir azalma görülmez. 3-6 ay içerisinde hem hidroksiprolin atılımı hem de plazma total alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi ortalama %50 oranında düşer. Tedavi durdurulursa, idrar hidroksiprolin birkaç ay içinde kademeli olarak artar ve bunu takiben plazma total alkalen fosfataz (ALP) tedavi öncesi seviyelerine yükselir. Kronik tedavi ile osteolitik lezyonlar genellikle tersine çevrilir.²⁰⁶ Bununla birlikte, tedavi sürekli değilse, osteolitik lezyon nüks edecektir. Radyoaktif bisfosfonat veya galyumlu kemik taramalarında tutulumun azalması uzun süreli tedavi ile ortaya çıkar. Kemik biyopsilerinde daha az sayıda kemik hücresi, kemik iliği fibrozisinde ve voven kemik hacminde azalma gözlenir.^{166,211,212}

Somon kalsitonini yabancı bir protein olduğundan, uzun süreli tedavi gören hastaların yarısından fazlasının dolaşımdaki hormona karşı spesifik antikorlar geliştirmesi şaşırtıcı değildir.²¹³ Bu antikorların yüksek titreleri, sürekli tedaviye verilen yanıtı etkiler, böylece hastaların %26'sı ilaca dirençli hale gelir. Klinik kullanım için artık mevcut olmamakla birlikte, insan kalsitonini, somon kalsitonine dirençli hastalarda remisyon sağlamada etkili olmuştur.

Şu anda, somon kalsitonin, güçlü bisfosfonatların gelişimi nedeniyle geçmişte olduğundan çok daha az kullanılmaktadır. Hasta bisfosfonat tedavisine uyum gösteremiyorsa, yan etki gelişimi varlığında veya böyle bir tedavi kontrendike ise, somon kalsitonin ile tedavi düşünülebilir. Somon kalsitonin enjeksiyonları hastaların %10-20'sinde mide bulantısı, yüz kızarması, ağızda metalik tada neden olabilir. Kusma, karın ağrısı, ishal ve poliüri, daha az görülen yan etkilerdir. Nadiren tetani ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Burun spreyi somon kalsitonini, parenteral yolla uygulanan tedavi gibi kemik dönüşümünü azaltmada etkili bulunmuştur ve daha az yan etki yapmaktadır, ancak etkinliği daha düşüktür.²¹⁴ Son yıllarda retrospektif analizlerde, kalsitonin tedavisi alanlarda nonspesifik malignite riski artışı dokümente edildiğinden, intra-nasal formları hiç kullanılmamaktadır. Parenteral formunun ise ancak çok kısa süreli olarak ve çok kısıtlı bir hasta grubunda kullanımına izin verilmektedir.

2.12.4.Diğer Tedavi seçenekleri

Malignitede hiperkalsemi tedavisi için onaylanan plikamisin (mitramisin) ve galyum nitrat gibi diğer kemik yıkımı inhibitörleri, Paget hastalığının tedavisinde de etkilidir.^{215,216} Ancak karaciğer, böbrek, kemik iliği, cilt toksisitesi fazladır.²¹⁷ Aminobisfosfonatların güvenliği ve etkinliği göz önüne alındığında, bu ajanların mevcut kullanımı çok azdır. En güçlü antirezorptif ajan olan denosumabın bildirilen vaka raporları ile Paget hastalığı olan bir hastada hastalık aktivitesini azalttığı bildirilmiştir.²¹⁸

Asetaminofen, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) gibi analjezik ilaçların kullanımı, pagetik ağrının tedavisinde faydalı olabilir. Doğrudan Paget hastalığına atfedilebilen ağrı genellikle yeterli tedavi ile giderilir. Bununla birlikte, ağrının büyük bir kısmı kemik deformitesine, artritik veya nörolojik komplikasyonlara bağlıdır. Sorunun kronik olması nedeniyle de bağımlılık yapabilen narkotik maddelerden kaçınılması gerekir.²¹⁷

2.12.5.Cerrahi

Farmakolojik tedavi çoğu zaman komplikasyonları engellemekte yeterli değildir. Bazı durumlarda cerrahi müdahale gerekmektedir.

Paget Hastalığının Tedavisinde Cerrahi İşlemler;

- Total kalça değişimi
- Total diz protezi
- Femoral osteotomi
- Tibial osteotomi
- Suboksipital kraniyektomi
- Üst servikal vertebral laminektomi
- Hidrosefali için ventriküler şant
- Stapez mobilizasyonu veya stapedektomi
- Spinal stenoz veya sinir kökü kompresyonunun düzeltilmesi için cerrahi

olarak sıralanabilir.⁴

Total kalça protezi, Paget hastalığında en sık yapılan ortopedik girişimdir.²¹⁹ Ağrı azalma ve hareket kabiliyetinde iyileşme, hastaların çoğunluğunda görülür. Ameliyat sonrası, heterotopik ossifikasyon gözlenebilmektedir, ancak nadiren saptanır. Dizlerde ciddi osteoartrit olan hastalar için total diz replasmanı etkili bir tedavi yöntemidir.²²⁰ Osteoartrit ve tibial eğilmeye bağlı diz ağrısı ve eklem efüzyonları, tibial ve fibular osteotomi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir.²¹⁰

Paget hastalığının tedavisinde nöroşirürjik girişimlerle ilgili daha az deneyim vardır. Bununla birlikte, spinal stenoz veya sinir kökü kompresyonuna yönelik ameliyat sonrası semptomların başarılı bir şekilde giderilmesi beklenir.²²¹ Konservatif tedaviye cevap vermeyen vertebral kemik ağrısı olduğu düşünülen hastalarda perkütan vertebroplasti düşünülebilir.²²²

Stapes mobilizasyonu veya stapedektomi işitme kaybının iyileştirilmesinde etkili olduğu kanıtlanmamıştır. Kohlear implantasyon ile tedavi edilen bir hastanın konuşma algısının geliştirildiği bildirilmiştir.²²³

Etkili bir tedaviyle, kemik dönüşümünün hızlı ve uzun süreli olarak baskılanması, yüksek kemik belirteçlerinde azalma ve normal bir lameller paternde yeni kemik oluşumu

beklenir. Ancak bu tedaviler hastalığı iyileştirmez ve bir süre sonra biyokimyasal nüks meydana gelir. Bu durum, Paget hastalığının biyolojisi hakkında bazı temel sorunları gündeme getirmektedir.^{177,193,197} Plazma total alkalen fosfataz (ALP) aktivitesinin değerlendirilmesi genellikle tedavinin başarısını belirlemek için yeterlidir. Değerlendirme sıklığının, tedavinin başlamasından sonraki her 3 ayda birden daha sık olması gerekmez ve en düşük ALP düzeyine ulaşıldıktan sonra her 6-12 ayda bir kontrol yeterlidir. Bir hastanın röntgeni üzerinde iyi tanımlanmış bir osteolitik lezyon varsa, hastalığın iyi kontrol edildiğinden emin olmak için yıllık olarak radyografik olarak değerlendirilebilir. Bütün kemiklerin seri nükleer taramaları gerekli değildir.⁴



GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Amacı ve Yöntemi

Bu çalışmada 01.01.2008 - 31.12.2018 tarihleri arasında DEÜTF Endokrinoloji Bölümü'nde takip edilen Paget Hastalığı (osteitis deformans) tanılı tüm hastalar taranmıştır. Hasta verileri geriye dönük olarak Probel ortamında taranmış olup; hasta dosyalarındaki kayıtlar kaynak alınarak, hastaların tanı anındaki semptomları, klinik bulguları, laboratuvar ve görüntülemeleri, hangi tedaviyi aldıkları ve aldıkları tedavinin hastaların hayat kalitesi, klinik bulgu ve laboratuvar değerleri üzerine etkisi incelenmiştir.

Biz bu çalışma ile tedavisiz izlemde olan veya kalsiyum, VitaminD3, bisfosfonat ya da diğer tedavi ajanlarını alan hastaların hangilerinde daha etkin klinik ve laboratuvar tedavi yanıtı alındığını, komplikasyonların önlendiği ya da hangi tedavi ajanları ile ne kadar nüks olduğunu karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışmaya dahil edilenler; 18 yaşından büyük olan, Radyografilerinde veya radyoizotop kemik taramalarında tipik Paget hastalığı ile uyumlu lezyonu olan, plazma total alkalin fosfataz (ALP) seviyesi laboratuvar üst sınırının üstünde olan; (verilen laboratuvar referans aralıklarına göre bu değerler; 2002-2005 arası için 240 U/l, 2006-2007 arası için 104 U/l, 2008-2012 arası için 150 U/l, 2013-2018 arası için 120 U/l) veya herhangi bir sebeple kemik biyopsisi yapılan hastalarda patolojik tanı olarak Paget hastalığı ile uyumlu bulguları olan hastalardır.

Hastaların tanı anındaki, tedaviden sonraki 1.-3.-6.-12.-18.-24.-30.-36.-42.-48.-54.-60. aydaki ve 6.-28.yıl aralığındaki yıllık ALP değerleri alındı. Hiç tedavi almayan hastaların sistemde kayıtlı olan ilk ALP değeri belirtilerek takipteki ALP değerleri alındı. Tedavi başarısı hastaların bazal ALP değerlerinde %50 azalma veya dönemin referans ALP üst sınırının altında olması olarak; nüks, tedavi sonucu başarıya ulaşmış olan hastalardan ALP düzeyinin belirtilen laboratuvar üst düzeyinden yüksek olması veya önceki değerinden %50 artmış olması olarak alınmıştır.

Hastaların ayrıca klinik bulgu, komplikasyon, görüntülemelerde tutulan bölge ve sayısı incelenmiştir.

3.2.İstatistiksel Analiz

Analizde SPSS 22.0 kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular, kategorik değişkenler için yüzde dağılımları; sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma biçiminde sunulmuştur. Bağımsız değişkenlerin ilişkilerini belirlemede ki-kare, bağımsız grupta Mann-Whitney U testi kullanılmış, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir.

3.3.Bulgular

Çalışmamıza 56 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 70, maksimum yaş 89, minumum yaş 56 idi. Hastaların 26'sını (%46,4) kadınlar, 30'unu (%53,6) erkekler oluşturunuyordu. Ortalama tanı yaşı 59, en düşük tanı alma yaşı 30, en yüksek tanı alma yaşı 76 idi. Tablo 5 de cinsiyete göre yaş ve tanı alma yaşı dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların cinsiyete göre yaşları ve tanı anında yaşları

Cinsiyet	Sayı	Range	En düşük	En yüksek	Mean	Std. Deviation	Variance
Kadın yaş	26	29,00	60,00	89,00	72,5385	8,12517	66,018
Tanı yaşı	22	46,00	30,00	76,00	58,5455	10,68478	114,165
Erkek yaş	30	23,00	56,00	79,00	68,1000	6,20539	38,507
Tanı yaşı	28	21,00	50,00	71,00	59,5357	5,54765	30,776

Hastaların 9'unda (%16,1) herhangi bir ek hastalık bulunmazken, 31'inde (%55,4) Hipertansiyon, 13'ünde (%23,2) Hiperlipidemi, 9'unda (%16,1) Diabetes Mellitus, 5'inde (%8,9) prediyabet (PreDM), 14'ünde (%25) Tiroid hastalıkları, 7'sinde (%12,5) Kronik Böbrek Hastalığı, 3'ünde (%5,4) Karaciğer hastalığı, 3'ünde (%5,4) Hiperparatiroidi, 8'inde (%14,3) malign neoplazm, 3'ünde (%5,4) astım, 3'ünde (%5,4) atriye fibrilasyon, 2'sinde (%3,6) Koroner Arter Hastalığı (KAH), 1'inde (%1,8) periferik arter hastalığı, 2'sinde (%3,6) osteoporoz, 2'sinde (%3,6) Romatoid artrit, 2'sinde (%3,6) gut, 1'inde (%1,8), osteoartrit, 1'inde (%1,8) Ankilozan spondilit, 1'inde (%1,8) CPPD (kalsiyum pirofosfat birikim hastalığı), 2'sinde (%3,6) Benign Prostat Hiperplazisi, 1'inde (%1,8) Demans/Depresyon, 1'inde (%1,8) Glokom/katarakt, 1'inde (%1,8) KOAH, 1'inde (%1,8) Multiple Myelom (MM), 1'inde (%1,8) Ülseratif Kolit, 1'inde (%1,8) Psöriazis, 1'inde (%1,8) Parkinson, 1'inde (%1,8) Polisitemia Vera, 1'inde (%1,8) Pansitopeni/Myelofibrozis saptanmıştır. Bulgular tablo 6 da özetlenmiştir.

On yedi (%30,4) hasta asemptomatik idi ve izlem boyunca bu durum değişmemiştir. Otuz dokuz (%69,6) hastada en az bir semptom gözlenmiştir. Sekiz (%14,3) hastada kesin, 13 (%23,2) hastada şüpheli komplikasyon saptanmıştır. Otuz dört (%60,7) hastada ağrı, 4 (%7,1) hastada hareket kısıtlılığı, 3 (%5,4) hastada kemik malformasyonu, 6 (%10,7) hastada travmatik veya patolojik kırık, 10 (%17,9) hastada işitme kaybı izlenmiş; 3 (%5,4) hasta kitle görünümü nedeniyle opere olmuştur. Ayrıca tinnitus, trigeminal nevralji, fasiyel paralizi, Paget hastalığına ikincil myelofibrozis, şüpheli nefrolithiazis, şüpheli periferik arter hastalığı (iliak arter darlık) gibi komplikasyonlar gözlenmiştir, İki hastamızda eklem protez cerrahisi öyküsü mevcuttur. İşitme kaybı gözlenen bütün hastalarda görüntülemelerde saptanan kranyum tutulumu gözlenmemiştir. Bu durum yaşa bağlı presbiakuziye (yaşa bağlı

işitme kaybı) veya saptanamamış bir kranyum tutulumuna bağlı olabilir. Genellikle hastalar kliniğe başvurduğu zaman komplikasyonların gelişmiş olduğu gözlenmiştir. Tablo 7 de hastaların vücut ağırları dağılımları verilmiştir. Kırık gelişen hastaların 2'sinde lumbar vertebra, 2'sinde travmatik femur kırığı, 1'inde travmatik humerus kırığı, 2'sinde kalça kırığı, 1'inde bacak kemik kırığı saptanmıştır. 1 hastada diz protezi, 1 hastada kalça protezi, 1 hastada genu varus deformitesi mevcuttur.

Tablo-6 Paget Hastalarında izlenen ek hastalıklar

Ek hastalıklar	Hasta sayısı	Yüzde	Ek hastalıklar	Hasta sayısı	Yüzde
DM	9	16,1	Demans, Depresyon	1	1,8
Pre-DM	5	8,9	BPH	2	3,6
HT	31	55,4	Ülseratif Kolit	1	1,8
HL	13	23,2	Glokom, Katarakt	1	1,8
KAH	2	3,6	Psöriazis	1	1,8
İliak arter darlığı	1	1,8	Inguinal herni	1	1,8
Atriyel Fibrilasyon	3	5,4	Eklem tüberküloz öyküsü	1	1,8
Astım	3	5,4	Leşmanya enfeksiyon öyküsü	1	1,8
KOAH	1	1,8	Pansitopeni, myelofibrozis	1	1,8
KBH	7	12,5	Polisitemi Vera	1	1,8
Karaciğer hastalığı	3	5,4	Pulmoner nodul	1	1,8
Primer hiperparatiroidi	3	5,4	DBBHL	1	1,8
Tiroid hastalıkları*	14	25,0	Kolon Ca	1	1,8
Osteoporoz	2	3,6	Meme Ca	1	1,8
Romatoid Artrit	2	3,6	Mesane Ca	2	3,6
Gut	2	3,6	Menenjiom	1	1,8
Osteoartrit	1	1,8	Multiple Myelom	1	1,8
AS	1	1,8	Papiller Tiroid Ca	2	3,6
CPPD	1	1,8	Prostat Ca	1	1,8
LDH	3	5,4	Sürrenal adenom	1	1,8
PNP	1	1,8	Total	56	100,0
Parkinson	1	1,8			

Kısaltmalar;DM (Diabetes Mellitus), HT (Hipertansiyon), HL (Hiperlipidemi), KAH (Koroner Arter Hastalığı), KOAH (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı), KBH (Kronik Böbrek Hastalığı), AS (Ankilozan Spondilit), CPPD (Kalsiyum pirofosfat birikim hastalığı), LDH (Lumbar vertebra disk herniasyonu), PNP (Polinöropati), BPH (Benign Prostat Hiperplazisi), DBBHL (Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma), Ca (Karsinom)

Tablo 7 Ağrı şikayeti olan hastaların ağrı dağılımları

	Hasta sayısı	Yüzde		Hasta sayısı	Yüzde
Baş ağrısı	2	5,9	Omuz ağrısı	5	14,7
Boyun ağrısı	1	2,9	Dirsek ağrısı	2	5,9
Sırt ağrısı	3	8,8	Diz ağrısı	3	8,8
Bel ağrısı	11	32,4	Ayak ağrısı	1	2,9
Kalça ağrısı	12	35,3	Sternum ağrısı	1	2,9
Bacak ağrısı	13	38,2	Genel ağrı	5	14,7
Kol ağrısı	5	14,7	Total	34	100,0

Hastaların %82,1'i tanı aldığı anda en az bir defa direkt grafi ile değerlendirilmiştir. Kranyum, vertebra, pelvis ve femur görüntülemeleri en sık yapılan görüntülemeler arasındadır. Nükleer tıp görüntüleme yöntemleri yaygınlaşmadan önce direkt grafi ile kemik survey yapılarak değerlendirilen hastalar, nükleer tıp görüntüleme yöntemleri yaygınlaştıktan sonra genellikle kemik sintigrafisi ile değerlendirilmiş, direkt grafi sadece arada kalınan durumlarda istenmiştir. Hastaların %78,6'sı kemik sintigrafisi ile, %26,8'i radyolojik ileri yöntemlerle (BT, MR) veya PET-BT ile incelenmiştir. Kemik Sintigrafisi yapılan hastaların %25'inde BT, MR, PET-BT gibi ek görüntüleme yöntemine ihtiyaç duyulmuştur.

Tablo 8: Pagetik lezyonların Kemik Sintigrafisi ile saptanan tutulum yerleri

	Hasta sayısı	Yüzde		Hasta sayısı	Yüzde
Kranium	10	22,7	Klavikula	3	6,8
Vertebra	20	45,5	Sternum	2	4,5
Kosta	5	11,4	Skapula	2	4,5
Pelvis(ilium, iskiüm,pubis)	21	47,7	Omuz eklemi	1	2,3
Sakrum	9	20,5	Ön kol	1	2,3
Femur	9	20,5	Patella	1	2,3
Tibia/Fibula	5	11,4	Ayak bileği	3	6,8
Humerus	5	11,4	Yüz kemiği(zigomatik)	1	2,3
Total	44	100,0			

Kemik sintigrafisi çekilen 44 hastanın 21'inde (%47.7) pelvis, 20'sinde (%45.5) vertebra, 10'unda (%22.7) kranium, 9'unda (%20.5) sakrum, 9'unda (%20.5) femur, 5'inde (%11.4) tibia veya fibula, 5'inde (%11.4) humerus, 5'inde (%11.4) kosta, 3'ünde (%6.8) klavikula, 3'ünde (%6.8) ayak bileği, 2'sinde (%4,5) sternum, 2'sinde (%4,5) skapula, 1'inde (%2.3) patella, 1'inde (%2.3) ön kol, 1'inde (%2.3) omuz, 1'inde (%2.3) zigomatik kemik tutulumu saptanmıştır. Bulgular tablo 8 de özetlenmiştir. İki hastanın kemik sintigrafisi sonucu

olmayıp PET BT ile değerlendirilmiş, vertebra-sakrum ve pelviste tutulum saptanmıştır. Yine kemik sintigrafi sonucu olmayan, MR ile değerlendirilen 1 hastada vertebra-sakrumda, 1 hastada kranyumda pagetik lezyon ile uyumlu tutulumları mevcuttur.

Mevcut görüntüleme sonuçları ile değerlendirilebilen 50 hastadan 13'ü (%26) Monoostatik (tek kemik bölgesi tutulumu) hastalığa sahipken, 37 hastamızda (%74) Poliostatik (birden fazla kemik bölgesi tutulumu) hastalık mevcuttur. Tablo 9 da cinsiyete göre hastalık tutulumu dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 9: Cinsiyetlere göre Hastalık tutulumu

Kadın	Hasta sayısı	Yüzde	Erkek	Hasta sayısı	Yüzde
Monoostatik	7	26,9	Monoostatik	6	20,0
Poliostatik	16	61,5	Poliostatik	21	70,0
Total	23	88,5	Total	27	90,0
Kayıp	3	11,5		3	10,0
Total	26	100,0		30	100,0

Hastalarımızın 7'sine ait (%12,5) patoloji sonucu vardır. Bu hastalara ya tanı koymak amacıyla biyopsi yapılmış ya da kitle görünümünde lezyonları olması nedeniyle eksizyon yapılan hastaların patoloji sonucunun Paget hastalığı ile uyumlu geldiği görülmüştür.

Elli altı hastanın 8'inde ALP ile eş zamanlı GGT yüksekliği de mevcut olup bu hastaların 3'ünde bilinen Karaciğer hastalığı mevcuttur. Bu hastalardan kemik spesifik ALP görülememiş veya sonuçlara bu testlerin özel merkezlerde yapılmasından dolayı ulaşılammıştır. 7 hastanın kreatinin değeri yüksek saptanmıştır. Kalsiyum 1 hastada yüksek, 2 hastada düşük saptanıp diğer hastalarda normal değerlerde görülmüştür. Fosfor 1 hastada düşük seyredip diğer hastalarda normal seviyededir.

Hastaların aldıkları tedavilere bakıldığında, %44,6'sı (25 hasta) vitamin D3, %21,4'ü (12 hasta) kalsiyum, %85,7'si (48 hasta) bisfosfonat tedavisi almıştır. İki hasta hayatlarının bir döneminde kalsitonin tedavisi almıştır. Kalsitonin alan hastalara daha sonra bisfosfonat tedavisi verildiği gözlenmiştir. Bazı hastalara ikinci, üçüncü veya dördüncü defa gerek Paget hastalığı gerekse başka sebeplerle (osteoporoz gibi) bisfosfonat tedavisi verilmiştir. Tablo 10 ve Tablo 11 de hastaların ilk ve ikinci sefer aldıkları bisfosfonat türleri ve hastaların yüzdeleri görülmektedir. 9 hastaya çeşitli sebeplerle bisfosfonat tedavisi verilmemiştir. Bu hastaların 4'ünde kreatinin yüksekliği mevcuttur. Diğer sebepler arasında hastanın asemptomatik olması, kemik sintigrafide gözlenen pagetik lezyonların aktif olmaması veya ALP düzeyinin normal aralıkta olmasıdır.

Tablo 10: İlk verilen Bisfosfonat tedavisi

İlk verilen Bisfosfonat tedavisi	Hasta sayısı	Yüzde
Almayan	8	14,3
Zoledronat	27	48,2
Pamidronat	9	16,1
Alendronat	6	10,7
İbandronat	2	3,6
Klodronat	1	1,8
Total	53	94,6
Kayıp	3	5,4
Total	56	100,0

Tablo 11: İkinci verilen Bisfosfonat tedavisi

İkinci verilen Bisfosfonat tedavisi	Hasta sayısı	Yüzde
Almayan	42	75,0
Zoledronat	4	7,1
Pamidronat	4	7,1
Alendronat	4	7,1
İbandronat	1	1,8
Total	55	98,2
Kayıp	1	1,8
Total	56	100,0

Tablo 12: Üçüncü ve Dördüncü verilen Bisfosfonat tedavisi

Üçüncü verilen Bisfosfonat tedavisi	Hasta sayısı	Yüzde
Zoledronat	2	3,6
Pamidronat	1	1,8
Total	3	5,4
Dördüncü verilen Bisfosfonat tedavisi	Hasta sayısı	Yüzde
Zoledronat	1	1,8

Bisfosfonata bağlı yan etki sadece 1 hastada bildirilmiş olup, iv zoledronik asit sonrası flu-like sendrom (grip benzeri klinik tablo) görülmüştür. Diğer tedavi sürecinde yan etki görülüp görülmediği veya tedavi uyum konusunda elimizde yeterli veri yoktur.

İlk bisfosfonat tedavisi için; tedavi alan ve almayan hastalar Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi süresinin 6.ayından itibaren $p<0,05$ küçük olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur. Yine aynı şekilde Zoledronat tedavisi alanlar ve diğer (pamidronat, alendronat, ibandronat, klodronat) tedavileri alan hastalar karşılaştırıldığı zaman $p>0,05$ olup anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hastaların yarısından fazlası zoledronat tedavisi almış olup, diğer tedavileri alanların sayıca daha az olması nedeniyle yapılan bu karşılaştırma istatistiki olarak güçlü bulunmamıştır. Ayrıca diğer tedavileri yine sayı azlığı nedeniyle birbiri ile karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Yine tedavi almayan hastaların, tedavi alan hastalar ile karşılaştırılması aynı nedenle istatistiki olarak güçlü değildir. Benzer şekilde, ikinci, üçüncü, dördüncü bisfosfonat tedavileri alanların da başarılı bir istatistiksel yorumu yapılamamıştır. Burada yorumlarda dikkate almamız gereken bir durum, ikinci ve daha sonraki tedavileri alan

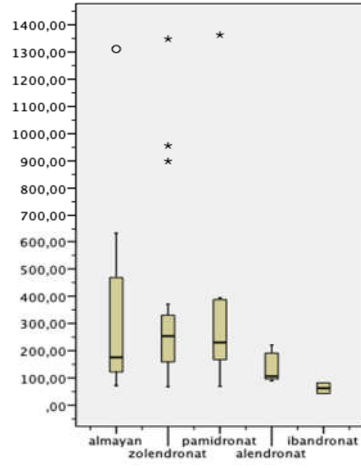
hastaların, bu tedavileri Paget hastalığı dışında bir sebeple de (osteoporoz gibi) almış olabileceği gerçeğidir. İkinci tedaviyi alan ve takibe devam eden 6 hastanın 3'ünde bakılan ALP değerinin normal olması bize bu hastaların, Paget hastalığı dışı bir sebeple bisfosfonat tedavi almış olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Paget hastalığında endikasyonu olmayan (ibandronat gibi) tedavileri alan hastalar da mevcuttur ve ibandronat tedavisi muhtemelen osteoporoza yönelik olarak verilmiştir.

Tablo 13: Bütün hastaların (tedavi alan ve almayan) ilk bisfosfonat tedavisi alanların tedavi sürelerine göre ilk 5 yılda 6 aylık ortalama, en düşük, en yüksek ALP değerleri

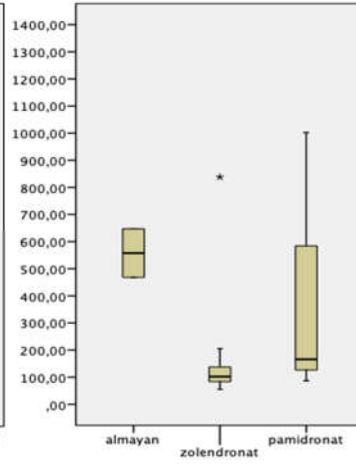
Tedavi süresi	Hasta sayısı	Mean	Std. Deviation	En düşük	En yüksek	Yüzdeler		
						25th	50th (Median)	75th
Tanı	49	335,5306	376,41046	43	1651	111,00	194,00	330,00
3ay	20	238,1000	275,31091	55	1002	87,00	124,50	195,75
6ay	17	139,3529	119,99007	45	521	73,50	88,00	158,50
12ay	28	191,7500	325,38941	36	1751	63,25	98,50	157,50
18ay	17	177,5882	133,23572	38	479	84,50	135,00	268,00
24ay	23	117,9565	80,37326	43	342	61,00	97,00	147,00
30ay	13	153,9231	108,30779	68	436	80,50	122,00	182,50
36ay	14	133,2857	85,69124	51	360	81,50	104,00	152,25
42ay	8	225,8750	142,00949	85	503	101,75	203,00	304,50
48ay	11	133,6364	97,97170	53	336	64,00	105,00	182,00
54ay	5	222,4000	196,57390	50	486	55,00	143,00	429,50
60ay	11	155,6364	162,45385	68	636	87,00	101,00	131,00

Tablo 14: Bütün hastaların (tedavi alan ve almayan) ilk bisfosfonat tedavisi alanların tedavi sürelerine göre 6-23 takip yıllarında ortalama, en düşük, en yüksek ALP değerleri

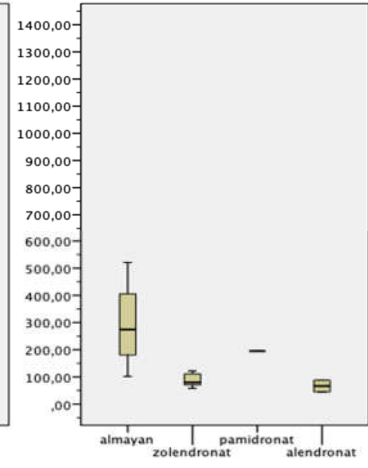
Tedavi süresi	Hasta sayısı	En düşük	En yüksek	Mean	Std. Deviation	Tedavi süresi	Hasta sayısı	En düşük	En yüksek	Mean	Std. Deviation
6yıl	13	51,00	754,00	166,9231	188,30182	15yıl	1	38,00	38,00	38,0000	.
7yıl	11	56,00	535,00	139,3636	135,62984	16yıl	1	59,00	59,00	59,0000	.
8yıl	7	79,00	950,00	281,7143	318,36861	17yıl	1	52,00	52,00	52,0000	.
9yıl	7	58,00	596,00	185,4286	186,15035	18yıl	1	66,00	66,00	66,0000	.
10yıl	6	91,00	248,00	157,1667	64,95973	19yıl	1	71,00	71,00	71,0000	.
11yıl	5	68,00	286,00	156,2000	88,98989	20yıl	1	75,00	75,00	75,0000	.
12yıl	2	125,00	215,00	170,0000	63,63961	21yıl	1	104,00	104,00	104,0000	.
13yıl	0					22yıl	1	79,00	79,00	79,0000	.
14yıl	2	23,00	299,00	161,0000	195,16147	23yıl	1	66,00	66,00	66,0000	.



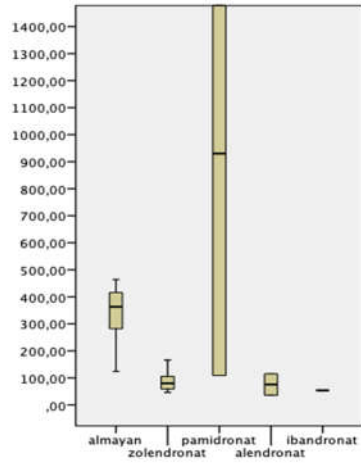
Tedavi anı



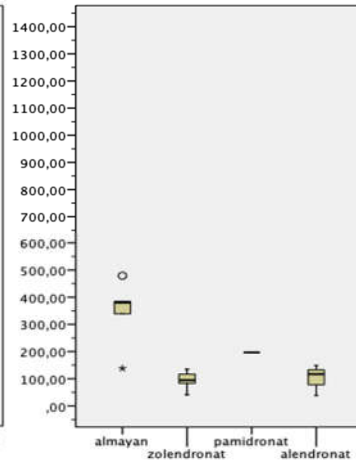
Tedavinin 3.ayı



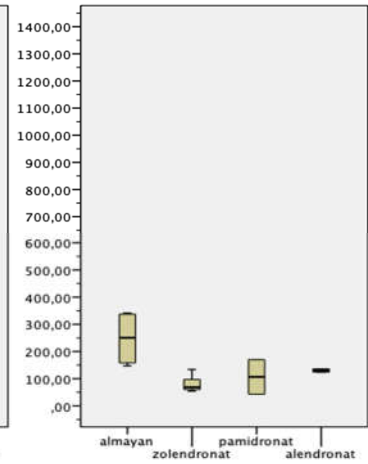
Tedavinin 6.ayı



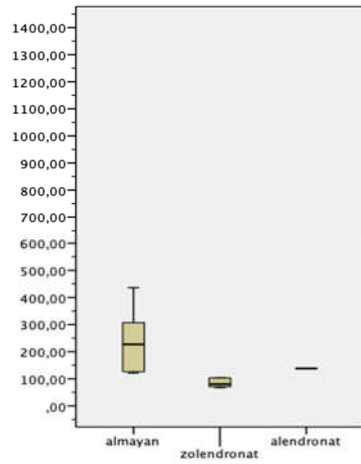
Tedavinin 12.ayı



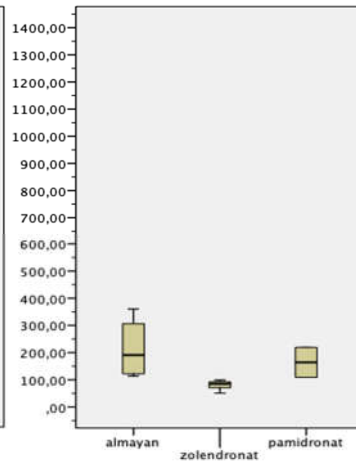
Tedavinin 18.ayı



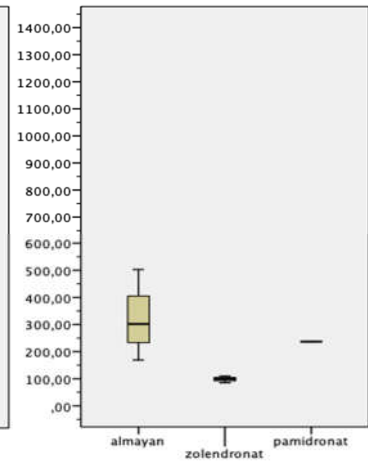
Tedavinin 24.ayı



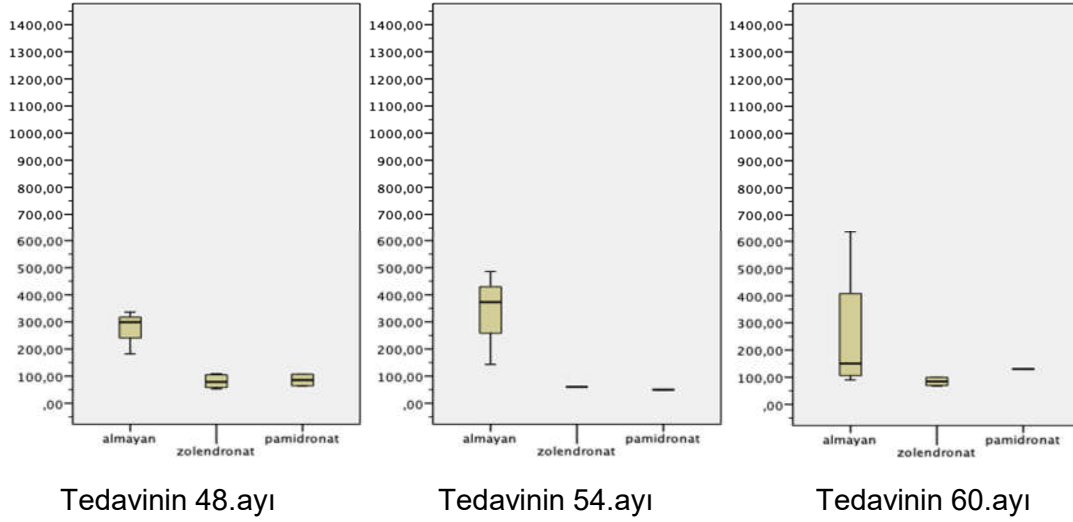
Tedavinin 30.ayı



Tedavinin 36.ayı



Tedavinin 42.ayı



Şekil 10: Tedavi alan, almayan ve ilk tedavi türlerine göre hastaların ALP düzeyleri ve karşılaştırılması; hastaların tanı anı, tedavi 3.ayı ve ilk beş yıldaki 6 aylık takipleri box-plot grafiği ile verilmiştir. Kutuların içindeki çizgi median değeri, kutu sınırları %25. ve %75. değerini, çizgilerin uçları en yüksek ve en düşük değerleri vermektedir. Verilerimizin eşit dağılımlı olmaması nedeniyle nokta şeklinde uç değerler mevcuttur.

Hastaların toplam takip süresi değerlendirildiğinde en uzun süre takip edilen hastada bu süre 336 aydır. Yedi hastanın (%12,5) tedavi sonrası hiç takibinin olmadığı, 3 hastanın (%5,4) 3.ay, 4 hastanın (%7,1) 12.ay, 2 hastanın (%3,6) 18.ay, 6 hastanın (%10,7) 24.ay sonrası takibi bulunmadığı görülmüştür. Bu durumun çalışma sonlanma zamanında yeni tanı alan ve henüz kontrol zamanları gelmeyen hastalara veya takiplerini başka merkezde devam ettiren ya da takibi tamamen bırakan hastalara bağlı olduğu düşünülmektedir. Toplam takip süresi ortalama 61,12 ay bulunmuş olup, 13 hasta (%23,2) tedavinin 3. ayında , 4 hasta (%7,1) tedavinin 6. ayında, 1 hasta (%1,8) tedavinin 12. ayında, 1 hasta (%1,8) 24. ayında, 2 hasta (%3,6) 36. ayında, 2 hasta (%3,6) 60. ayında, 1 hasta (%1,8) 132. ayında tedavi başarısı elde etmiştir. İki hastanın 36. ayda ALP değeri düşmüş olup bu hastalar tedavi almamış veya kayıtlarda tedavi aldıkları bulunamamış olan hastalardır. İki hasta 60. ayda başarıya ulaşmış olup ikisi de pamidronat tedavi almış, 2. Tedavi olarak biri alendronat, biri zoledronat tedavisinden 15 ay sonra remisyona girmiştir. Bir hasta 132. ayda zoledronat tedavisi üstüne tekrar zoledronat tedavisi almış, 2. Tedavinin 3. ayında remisyona girmiştir. Tedavi başarısı; ALP düzeyinin referans değeri altında olması veya ALP değerinde %50 ve daha fazla düşüş olması olarak değerlendirilmiştir. Ortalama tedavide başarıya ulaşma süresi 17,62 ay olup, en fazla sayıda 3. ayda başarı elde edilmiştir.

Tedavi alan ve almayan hastaların toplam takip süresi, tedavinin başarıya ulaşma süresi ve hastalıksız takip süreleri Tablo 15a ve 15b'de karşılaştırılmıştır. Ortalama takip süresi tedavi almayan hastalarda daha yüksektir. Hastalıksız geçen süre, tedavi alan ve

almayan hastalarda farklılık göstermemiştir ancak tedavi almayan ve alan hastalar arasında sayısal farklılığın bundaki rolü dikkate alınmalıdır.

Tablo 15a ve 15b: Hastaların toplam takip süreleri, tedavi başarı süresi ve hastalıksız kaldığı süreler.

		Hasta sayısı		Mean	Median	Mode	Std. Deviation
		Geçerli	Kayıp				
Toplam takip süresi	Almayan	8	0	85,50	81,00	18,00 ^a	56,62660
	Alan	48	0	57,06	39,00	,00	61,38972
Tedavinin başarıya ulaşma zamanı	Almayan	3	5	25,00	36,00	36,00	19,05256
	Alan	21	27	16,57	3,00	3,00	31,48741
Hastalıksız dönem	Almayan	4	4	46,50	18,00	6,00 ^a	65,42935
	Alan	26	22	42,11	30,00	12,00	30,11355

		Bisfosfonat	Dağılım	En düşük	En yüksek	Yüzdelere		
						25	50	75
Toplam takip süresi	Almayan	150,00	18,00	168,00	33,0000	81,0000	138,0000	
	Alan	336,00	,00	336,00	12,0000	39,0000	88,5000	
Tedavinin başarıya ulaşma zamanı	Almayan	33,00	3,00	36,00	3,0000	36,0000	.	
	Alan	129,00	3,00	132,00	3,0000	3,0000	9,0000	
Hastalıksız dönem	Almayan	138,00	6,00	144,00	7,5000	18,0000	114,0000	
	Alan	99,00	9,00	108,00	18,0000	30,0000	69,0000	

a. Çoklu mod vardır. En düşük değer gösterilmektedir.

Hastaların, hastalıksız kaldığı süre en uzun 144 ay olup, ortalaması 42,7 aydır. Hastaların %67,9'unun (38 hasta) takip süresi sonunda remisyonda olduğu, %32,1'inin (18 hasta) takip süresi sonunda ALP düzeyinin hala yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 16 ve 17). Hastaların %25'i (14 hasta) tedaviden hiç fayda görmemiştir (Tablo 17; ALP yüksek olanlar.). Bu hastalardan 4'ü tedavi almayan, 3'ü tedavi aldıktan sonra ALP değeri olmayan, 4'ü tedavi alan hastalardır. Tedavi alan 4 hastanın 3'ü pamidronat tedavisi almış olup, 1'inin ne tedavi aldığı bilinmemektedir. Yine 18 hastanın %7,1'inin (4 hasta) bir dönem ALP değeri düşük saptanmış (Tablo 17; ALP düşük olanlar) ; 1'i tedavi almamış, 3'ü tedavi almıştır. Bu hastalardan biri alendronat, ikisi pamidronat tedavisi almış, pamidronat alan birine tekrar 36 ay sonra zoledronat verilmiştir. Bu hastalar nüks olarak değerlendirilmiştir.

Aldıkları tedavilere göre hastaları karşılaştırsak; Zoledronat alan ve tedavi sonrası takiplerine gelen 18 hastada ortalama hastalıksız dönem 35 aydır (en düşük 9 ay en yüksek 84 ay.). On sekiz hastadan 15'inde (%83,3) ikinci tedavi gerekmemiştir. Bir hastaya (%5,5) 132 ay sonra tekrar zoledronat verilmiş; 1 hasta (%5,5) alendronat, 1 hasta (%5,5) ibandronat almıştır. Bu hastaların ikinci tedaviyi ne zaman ve neden aldıkları

bilinmemektedir. Hastaliksız dönemi 84 ay olan hastaya zoledronat üstüne muhtemelen osteoporozu yönelik olarak ibandronat tedavisi verilmiştir. Pamidronat alan 4 hastada hastaliksız dönem ortalama 63 aydır (en düşük 12 ay en yüksek 108 ay.). İkinci tedaviye gereksinim 3 hastada (%75) görülmüştür. İki hastaya da 24 ay sonra tekrar pamidronat (%50), 1 hastaya (%25) ise alendronat verilmiştir. Alendronat tedavisinin ne kadar süre sonra verildiği bilinmemektedir. Pamidronat alan hastalardan birine 36 ay sonra üçüncü tedavi olarak zoledronat verilmiştir. Hastaliksız dönemi 108 ay olan hastaya 2. defa tekrar pamidronat verilmiştir. Alendronat alan 2 hastada hastaliksız dönem ortalama 42 aydır (en düşük 12 ay en yüksek 72 ay.). Bu hastalara alendronat dışında başka tedavi verilmemiştir.

Tablo 16: Tedavi alan ve almayan hastalarda takip sonu ALP seviyesi durumu

Bisfosfonat		Hasta sayısı	Yüzdesi
Almayan	ALP yüksek	5	62,5
	ALP düşük	3	37,5
	Total	8	100,0
Alan	ALP yüksek	13	27,1
	ALP düşük	35	72,9
	Total	48	100,0

Tablo 17: Takip sonu ALP yüksek olan hastalarda ara takipte ALP durumu

Bisfosfonat		Hasta sayısı	Geçerli Yüzde
Almayan	ALP yüksek	4	80,0
	ALP düşük	1	20,0
	Total	5	100,0
Alan	ALP yüksek	10	76,9
	ALP düşük	3	23,1
	Total	13	100,0
Kayıp			2

TARTIŞMA

Kemiğin Paget hastalığı nadir görülen bir hastalıktır ve prevalansı eskiye nazaran giderek düşmektedir. Ülkemizde prevalansı Avrupa ülkelerine kıyasla daha düşüktür. Genellikle hasta grubu asemptomatiktir. Semptom, komplikasyon sıklığı ve şiddeti eskiye göre daha düşük gözlenmektedir. Hastalığın ileri yaşlarda daha sık görülmesi, semptom ve komplikasyonların şiddetli olmaması ve hasta şikayetlerinin yaşla beraber artan şikayetlere benzer olması; hastaların bu hastalık için tedavi arayışını azaltmaktadır. Son zamanlarda yapılan bir sistematik derlemede Paget hastalığına sahip hastaların %7-%15'inin tıbbi yardım aradığı tahmin edilmektedir.^{14,104} Literatürdeki çalışmaların, hastalığın nadir görülmesi ve kronik seyri nedeniyle süre ve çalışma gücü açısından yetersiz kaldığı görülmektedir. Sadece belirgin lezyonlara sahip ya da hastalığı hakkında yüksek farkındalık düzeyi taşıyan hastaların daha iyi takibe geldiği gözlenmiştir. Hastalarımızın 56'sından 51'i (%91,1) tedavi almakta olup hiçbir tedavi almayan 5 hasta (%8,9) mevcuttur. Tedavi almayan hastalar, tedavi alanlar ile kıyaslandığında 6 aylık takiplerine daha düzenli geldikleri gözlenmiştir. Bu durum tedavi alan hastaların daha önce var olan semptomlarının ortadan kalkması veya ALP düzeyleri normal saptandıkça takip aralığının açılması ile açıklanabilir.

T. Cundy ve arkadaşları tarafından Yeni Zelanda'da yapılan çalışmalarda tanı konulma yaşının günümüze yaklaştıkça arttığı belirtilmektedir. 1973-1975 arasında ortalama tanı yaşı 62 iken 1991-1993 arasında 71 olarak artmıştır.³⁵ Büyük hasta gruplarına sahip olan serilerde ortalama tanı konulma yaşını; T. P. Van Staa ve arkadaşları İngiltere'de 75 yaş¹⁴, R.D. Tiegs ve arkadaşları Amerika'da 69,6 yaş¹⁷, C. Britton ve arkadaşları Avustralya'da 62 yaş¹⁸ olarak belirtmiştir. Anjali ve arkadaşları, Hindistan'da 51 vakalık bir seride ortalama tanı konulma yaşını 56 olarak bulmuştur.³³ Bizim hastalarımızın ortalama tanı yaşı 59, en düşük tanı alma yaşı 30, en yüksek 76'dır. 30 hasta (%53,6) 2010-2018 yılları arasında tanı alırken; 13'ü (%23,2) 2000-2009 arası, 6'sı (%10,7) 1990-1999 arası, 1'i (%1,8) 1970-1979 arası tanı almıştır. Hastalarımızın yarısından fazlası 2010 yılından sonra tanı almıştır. Veriler incelendiğinde bizim hastalarda tanı konulma yaşının Avrupa ve Amerika ile kıyaslandığında daha düşük ancak Asya verisiyle benzer olduğu görülmüştür. Bu durum hastalık etiyolojisi göz önüne alındığında çevresel veya genetik faktörlere bağlı olabilir. Ancak bizim ve Asya vakalarında hasta sayısının azlığı nedeniyle karşılaştırma yapılması uygun olmayabilir.

Cinsiyet dağılımına bakacak olursak; hastaların 26'sını (%46,4) kadınlar, 30'unu (%53,6) erkekler oluşturmaktadır. Diğer çalışmalarda da Paget hastalığı erkeklerde hafif olarak daha sık görülmektedir.

T. P. Van Staa ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmada en sık görülen şikayet, vakaların yaklaşık %66,7'sinde kemik ağrısı olmuştur. Bunu kırık öyküsü %41, sağırılık

%15,9, deformite %9,2 ile izlemiştir.¹⁴ Bizim hasta grubumuz incelendiğinde 34 (%60,7) hastada ağrı, 10 (%17,9) hastada işitme kaybı, 6 (%10,7) hastada travmatik veya patolojik kırık, 3 (%5,4) hastada kemik malformasyonu izlenmiştir. Ayrıca hastalarımızda çeşitli çalışmalarda veya vaka raporlarında belirtilen; tinnitus, trigeminal nevralji, fasiyel paralizi, Paget hastalığına ikincil myelofibrozis, nefrolithiasis, periferik arter hastalığı (iliak arter darlık) gibi komplikasyonlar saptanmıştır. Semptom ve komplikasyon sıklığının yaklaşık olarak benzer olduğu saptanmıştır.

Vasküler kalsifikasyon kontrollere kıyasla daha sık görülür.¹³⁷ Kardiyovasküler hastalık riskinin arttığına dair kanıtlar da vardır.¹⁴ Hastalarımızın yarısında ek hastalık olarak Hipertansiyon saptanmıştır. Bu durumun yaşla birlikte artan hipertansiyon sıklığına mı yoksa Paget hastalığında görülen artmış kardiyovasküler hastalık riski ile mi ilişkili olduğu bilinmemektedir. T. P. Van Staa ve arkadaşları İngiltere’de yaptığı çalışmada Paget hastaları ve kontrol grubunda Hipertansiyon ek hastalığına sahip olma oranı eşit olarak bulunmuştur.¹⁴ Tiroid hastalıkları, Diabetes Mellitus, Hiperlipidemi gibi hastalıklara da sık rastlanmakta olup bu durumun öncelikle Endokrinoloji polikliniği tarafından bu hastalıklar nedeniyle takipte olan hastaların daha düzenli kontrollerine gelmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Artmış eşlik eden DM, HL sıklığı bilinmemektedir. Bir hastamızda Paget hastalığı ve Multiple Myelom beraber gözükme olup literatürde bildirilen birden fazla eş zamanlı Multiple Myeloma sahip olan hastalar vardır.²²⁴⁻²²⁶ Bir hastamızda Paget hastalığına sekonder myelofibrozis saptanmış olup yine bu komplikasyona sahip hastalar vaka raporu şeklinde bildirilmiştir.²²⁷

A. L. Langston ve arkadaşlarının PRISM çalışmasında yer alan hastaların hayat kalitesine yönelik yaptığı anket çalışmasında; ağrı gibi semptomlar eğer aktif hastalığa bağlı değil de ikincil deformasyon, osteoartrit gibi bir sebebe bağlı ise, hastalar her zaman antipagetik tedaviden fayda görmemektedir. Klinik pratikte bir ağrının Paget ilişkili olup olmadığı ayrımı tedavi sonrası hastanın fayda görmesine dayanarak yapılmaktadır. Ortak görüş olarak ALP değeri tedavi etkinlik izleminde daha etkili bulunmuştur. Çünkü çoğu hastanın ağrısı hastalık aktivitesine bağlı değil, hastalığa sekonder osteoartrit, malformasyon gibi sebeplere bağlanmıştır.²²⁸ Bizim çalışmamızda bazı hastalarımız antirezorptif tedavi sonrası ağrı şikayetlerinin devam ettiğini belirtmiştir. Bu durum muhtemelen Paget dışı ağrıdan kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızın tasarımı retrospektif analiz şeklindedir. Hastaların hayat kalitesini değerlendirmeye yönelik anketler başlangıçta yapılamadığından, hastaların hayat kalitesinin tedaviyle değişimi değerlendirilememiştir.

Hasta grubumuzun ileri yaşlarda olması nedeniyle, hastalığa özgü komplikasyonlar, yaşa bağlı durumlar ile (osteoporoz, osteoartrit ve presbiakuzi gibi) karışabilmektedir. Bu durum, komplikasyonların yaşlılığa mı yoksa hastalık tutulumuna mı bağlı olduğuna ilişkin kafa karışıklıklarına neden olmaktadır.

Hastaların tanı anında direkt grafi veya sintigrafi ile değerlendirildiği ancak takiplerinde gerek görülmedikçe yeni görüntüleme istenmediği gözlenmiştir. Takipler total ALP düzeyi ile yapılmış, ulaşım, maddi zorluk ve bazen de hastane olanakları nedeniyle, kemik spesifik ALP, hidroksiprolin veya prokollajen seviyelerine çok az hastada bakılabilmektedir.

Tutulum yerlerine bakıldığında, Paget hastalığının hemen her kemiği etkileyebileceği, ancak ağırlıklı olarak aksiyel kemiklerde yerleştiği gösterilmiştir. Van Staa ve arkadaşları İngiltere’de pelvis (47.5%), femur (25.8%), tibia/fibula (21.7%), lomber vertebra (19.2%) oranında kemik tutulumu saptamıştır.¹⁴ Tiegs ve arkadaşları Amerika’da pelvis (%58,9), femur (%21,6), vertebra (%20,1), kranyum (%6,8) oranında kemik tutulumu saptamıştır.¹⁷ Bizim hasta grubumuzda 44 hastanın 21’inde (%47.7) pelvis, 20’sinde (%45.5) vertebra, 10’unda (%22.7) kranyum, 9’unda (%20.5) sakrum, 9’unda (%20.5) femur, 5’inde (%11.4) tibia veya fibula, 5’inde (%11.4) humerus, 5’inde (%11.4) kosta kemik tutulumu mevcuttur. En sık tutulan bölgeler pelvis ve vertebra olup literatür ile uyumlu bulunmuştur. Yüz kemiklerinin nadir tutulduğu bilinmekte olup bir hastamızda zigomatik kemik tutulumu ve buna bağlı deformasyon, ağrı saptanmıştır. Bu hastada eşlik eden işitme kaybı, glokom gibi sorunlar da mevcuttur ve bu duruma Paget hastalığının yol açıp açmadığı tam anlaşılamamıştır.

T. Cundy ve arkadaşları tarafından Yeni Zelanda’da bir çalışmada monoostatik hastalığa sahip olanlar %36, polioostatik hastalığa sahip olanlar %64 iken³⁵; Anjali ve arkadaşları, Hindistan’da monoostatik hastalığa sahip olanları %9,8, polioostatik hastalığa sahip olanları %90,2 olarak bulmuşlardır.³³ Bizim çalışmamızda 50 hastanın, 13’ü (%26) Monoostatik, 37’si (%74) Polioostatik hastalığa sahip olup, polioostatik hastalığa sahip olanların yüzdesi daha fazladır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda bu oran çok değişken olup aradaki bu farklılığa çevresel veya genetik faktörler yol açmış olabilir.

Bisfosfonat tedavisi verilen ve verilmeyen hastalar karşılaştırıldığında; bisfosfonat tedavisi alanlarda beklendiği gibi ALP seviyeleri, almayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Tedavi alıp takibine devam eden 24 hastanın çoğunda (17 hasta, %70,8), 3 ile 6 ay içinde tedavi başarısı elde edilmiştir. Ancak 22 hastanın (%39,2) 24 aydan sonra kontrollerine gelmediği görülmüştür. Hastaların %67,9’unun (38; 3’ü tedavi almayan, 35’i tedavi alan.) takip süresi sonunda remisyonda olduğu görülmüştür. Takipte, ALP düzeyinin hala yüksek olduğu 18 hastanın (%32,1), 14’inde (%25) ALP değeri hiç düşmemiştir. Bu hastaların 4’ü hiç tedavi almamış, 3’ü tedavi aldıktan sonra hiç kontrole gelmemiş ve 3’ü pamidronat tedavisi almışken bir hastanın ne tedavisi aldığı anlaşılamamıştır. Yine bu 18 hastadan %7,1’inin (4 hasta) bir dönem ALP değerinin düşük olup daha sonra yeniden yükseldiği (nüks) görülmüştür. Bu hastaların 3’ü yeniden tedavi almıştır (Biri alendronat, ikisi pamidronat, pamidronat alan birine tekrar 36 ay sonra zoledronat verilmiştir. Bir hastanın tedavi aldığına ilişkin kayıt bulunamamıştır.).

Zoledronat alan ve tedavi sonrası takiplerine gelen 18 hastada ortalama hastalıksız dönem 35 ay, en yüksek 84 ay olup bu hastaların 15'inde (%83,3) ikinci tedavi gerekmemiş ancak 1 hastaya (%5,5) 132 ay sonra tekrar zoledronat, ve muhtemelen osteoporoz nedeniyle 1 hastaya (%5,5) alendronat, 1 hastaya (%5,5) ibandronat verilmiştir. Hastalıksız dönemi 84 ay olan hastaya zoledronat üstüne muhtemelen yine osteoporozla yönelik olarak ibandronat tedavisi verilmiştir. Pamidronat alan 4 hastada hastalıksız dönem ortalama 63 ay, en yüksek 108 ay olup 2. tedaviye gereksinim 3 hastada (%75) görülmüştür. İki hastaya da 24 ay sonra tekrar pamidronat (%50), 1 hastaya (%25) ise alendronat verilmiştir. Pamidronat alan hastalardan birine 36 ay sonra üçüncü tedavi olarak zoledronat verilmiştir. Hastalıksız dönemi 108 ay olan hastaya tekrar pamidronat verilmiştir. Alendronat alan 2 hastada hastalıksız dönem ortalama 42 ay, en yüksek 72 ay olup bu hastalara alendronat dışında başka tedavi verilmemiştir.

Endokrinoloji polikliniğimizde hastalara genellikle ALP düzeyi yüksekliğine veya kemik sintigrafisinde aktif hastalık olma durumuna göre bisfosfonat tedavisi verilmektedir. Alendronat ve Zoledronat tedavisi alan hastalara ikinci tedavi verilme oranı, pamidronat tedavisi alanlara göre daha düşüktür. Nüks olan ve tedavi başarısız olan hastaların çoğunlukla pamidronat aldığı, ancak en uzun tedavi başarısı elde edilen hastanın yine pamidronat alan hastalardan olduğu görülmüştür. Pamidronatın diğer bisfosfonatlarla karşılaştırıldığı (risedronat¹⁹⁹ ve alendronat²²⁹) çalışmalarda da pamidronat kolunda nüks sık görüldüğü ve remisyon elde etmek için diğer ajanların verildiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise özellikle şiddetli Paget hastalığında 2 yıl sonra nüks geliştiğinden bahsedilmiştir.²³⁰ Bu sebeple tekrarlayan dozlar hastalara uygulanmıştır. Ancak çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle hastaları, hastalık şiddetine göre karşılaştırma yapmak mümkün olmamakta, nüks, tedavi başarısız veya tedavi yanıtının geç alındığı hastalarda bu durumun aldıkları tedavi ajanına göre mi yoksa kendi hastalıklarının ciddiyeti ile mi ilişkili olduğu konusunda yorum yapılamamaktadır.

Sonuç olarak, kliniğimizde takip edilen Paget hastalarında en sık rastlanan tutulum yeri pelvis ve vertebra'dır. Tedavi olarak en çok Zoledronat ve pamidronat kullanılmıştır. Nüks eden vaka sayısı pamidronat ile daha yüksek yüzdede görülmüştür. Hastaların genel olarak takibe gelme oranları düşük bulunmuştur. Takip süremizin kısıtlı olması, çalışmamızın tek merkezli olması ve ALP düzeyi ve hayat kalitesine ilişkin verilerimizin kısıtlı olması bu çalışmanın eksiklikleridir.

KAYNAKLAR

1. Naot D. Paget's disease of bone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):352-358. doi:10.1097/med.0b013e32834c3c0b
2. Corral-gudino L, Borao-cengotita-bengoa M, Pino-montes J Del, Ralston S. Epidemiology of Paget ' s disease of bone : A systematic review and meta-analysis of secular changes. *Bone*. 2013;55(2):347-352. doi:10.1016/j.bone.2013.04.024
3. Helfrich MH, Hocking LJ. Genetics and aetiology of Pagetic disorders of bone. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473:172-182. doi:10.1016/j.abb.2008.02.045
4. Singer F. Paget's Disease of Bone. Endotext. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905262>. Published 2000. Accessed October 18, 2019.
5. Paget SJ. On a form of chronic inflammation of bones. 1877;60:37-64.
6. Paget SJ. Additional Cases Of Osteitis Deformans. 1882;LXV:225-236.
7. Leopold--Levi M, Londe A. Application des rayons de Roentgen a l'etude de la texture. *N iconog la Salpetriere, Paris*. 1897:198-201.
8. Beclere A. Radiographie d'un cas de maladie de Paget. *Bull Soc Méd Hôp*. 1901.
9. Kay HD. Plasma Phosphatase In Osteitis Deformans And In Other Diseases Of Bone. 1929:253-256.
10. Mays S. Archaeological skeletons support a northwest European origin for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2010;25(8):1839-1841. doi:10.1002/jbmr.64
11. Kesterke MJ, Judd MA. A microscopic evaluation of Paget ' s disease of bone from a Byzantine monastic crypt in Jordan. *Int J Paleopathol*. 2019;24:293-298. doi:10.1016/j.ijpp.2018.08.005
12. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res*. 1999;14(2):192-197. doi:10.1359/jbmr.1999.14.2.192
13. Poór G, Donáth J, Fornet B, Cooper C. Epidemiology of Paget's disease in Europe: The prevalence is decreasing. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1545-1549. doi:10.1359/jbmr.060704
14. Van Staa TP, Selby P, Leufkens HGM, Lyles K, Sprafka JM, Cooper C. Incidence and Natural History of Paget's Disease of Bone in England and Wales. *J Bone Miner Res*. 2002;17(3):465-471. doi:10.1359/jbmr.2002.17.3.465
15. Barker P, Clough PWL, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J*. 1977;1:1181-1183.
16. Doyle T, Gunn J, Anderson G, Gill M, Cundy T. Paget's disease in New Zealand: Evidence for declining prevalence. *Bone*. 2002;31(5):616-619. doi:10.1016/S8756-3282(02)00876-1

17. Tiegs RD, Lohse CM, Wollan PC, Iii LJM. Long-Term Trends in the Incidence of Paget's Disease of Bone. *Bone*. 2000;27(3):423-427.
18. Britton C, Brown S, Ward L, Rea SL, Ratajczak T, Walsh JP. The Changing Presentation of Paget's Disease of Bone in Australia, A High Prevalence Region. *Calcif Tissue Int*. 2017;101(6):564-569. doi:10.1007/s00223-017-0312-1
19. Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med Bull*. 1984;40(4):396-400. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a072011
20. Reasbeck JC, Goulding A, Campbell DR, Beale LR, Stewart RDH. Radiological prevalence of Paget's disease in Dunedin , New Zealand. *Br Med J*. 1983;286:1983.
21. Detheridge FM, Guyer PB, Barker P. European distribution of Paget ' s disease of bone. *Br Med J*. 1982;285:1005-1008.
22. Gennari L, Stefano M Di, Merlotti D, et al. Prevalence of Paget ' s Disease of Bone in Italy. *J Bone Miner Res*. 2005;20(10):1845-1850. doi:10.1359/JBMR.050518
23. Barker DJP, Chamberlain AT, Gardner MJ, Guyer PB. Paget's disease of bone: The Lancashire focus. *Br Med J*. 1980;280(6222):1105. doi:10.1136/bmj.280.6222.1105
24. Gennari L, Merlotti D, Martini G, Nuti R. Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res*. 2007;21(2):14-21. doi:10.1359/JBMR.06S203
25. López-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral F, Illera-Martín O, Martín-Domenech R, Abaira V. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5):635-638.
26. Castro GRW de, Heiden GI, Zimmermann AF, et al. Paget's disease of bone : analysis of 134 cases from an island in Southern Brazil : another cluster of Paget ' s disease of bone in South America. *Rheumatol Int*. 2012;32:627-631. doi:10.1007/s00296-010-1648-2
27. Cundy T, Bolland M. Paget Disease of Bone. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19(7):246-253. doi:10.1016/j.tem.2008.06.001
28. Luz R, Maíra R, Poncell F, Trovão E, Francisco D. Epidemiology of Paget ' s disease of bone in the city of Recife , Brazil. *Rheumatol Int*. 2012;32:3087-3091. doi:10.1007/s00296-011-2092-7
29. P B Guyer, Dm F, A T Chamberlain B. Paget's disease of bone in two American cities. *Br Med J*. 1980;(April):985.
30. Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of Pelvic Paget ' s Disease of Bone in the United States. *J Bone Miner Res*. 2010;15(3):461-465. doi:10.1359/jbmr.2000.15.3.461
31. Hashimoto J, Ohno I, Nakatsuka K, et al. Prevalence and clinical features of Paget ' s disease of bone in Japan. *J Miner Metab*. 2006;24:186-190. doi:10.1007/s00774-005-0670-z

32. Bhadada S, Bhansali A, Unnikrishnan AG, et al. Does Paget's disease exist in India?: A series of 21 patients. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:530-534.
33. Anjali, Thomas N, Rajaratnam S, Shanthly N, Oommen R, Seshadri MS. Paget's disease of bone: experience from a centre in southern India. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:525-529. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089899>. Accessed October 18, 2019.
34. Joshi SR, Ambhore S, Butala N, et al. Paget's disease from Western India. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:535-538. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17089901>. Accessed October 18, 2019.
35. Cundy T, Mcanulty K, Wattie D, Gamble G, Rutland M, Ibbertson HK. Evidence for Secular Change in Paget ' s Disease. *Bone*. 1997;20(1):69-71.
36. 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. doi:10.1007/s00223-004-0281-z
37. Michou L, Orcel P. The changing countenance of Paget's Disease of bone. *Jt Bone Spine*. 2016;83(6):650-655. doi:10.1016/j.jbspin.2016.02.011
38. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;23(4):222-225. doi:10.1016/0049-0172(94)90037-X
39. Barker DJP, Gardner MJ. Distribution of Paget's disease in England, Wales and Scotland and a possible relationship with vitamin D deficiency in childhood. *Br J Prev Soc Med*. 1974;28(4):226-232. doi:10.1136/jech.28.4.226
40. Solomon LR. Billiard-player's fingers: An unusual case of Paget's disease of bone. *Br Med J*. 1979;1(6168):931. doi:10.1136/bmj.1.6168.931
41. Gasper TM. Paget's disease in a treadle machine operator. *Br Med J*. 1979;1(6172):1217-1218. doi:10.1136/bmj.1.6172.1217-e
42. Merlotti D, Gennari L, Galli B, et al. Characteristics and familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res*. 2005;20(8):1356-1364. doi:10.1359/JBMR.050322
43. Abente GL, Piga AM, Ibanez AE, Rey-rey JS, Gonzales JC. Cattle Pets and Paget's Disease of Bone. *Epidemiology*. 1997;8(3):247-251.
44. Galson DL, Roodman GD. Pathobiology of Paget ' s Disease of Bone. *J Bone Metab*. 2014;21:85-98.
45. Lever JH. Paget's Disease of Bone in Lancashire and Arsenic Pesticide in Cotton Mill Wastewater : A Speculative Hypothesis. *Bone*. 2002;31(3):434-436.
46. Aono J, Yanagawa T, Itoh K, et al. Activation of Nrf2 and accumulation of ubiquitinated A170 by arsenic in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;305:271-277.

doi:10.1016/S0006-291X(03)00728-9

47. Michou L, Collet C, Morissette J, et al. Epidemiogenetic study of French families with Paget ' s disease of bone. *Jt Bone Spine*. 2012;79:393-398.
doi:10.1016/j.jbspin.2011.07.005
48. Chen X, Zhu G, Gu S, Jin T, Shao C. Effects of cadmium on osteoblasts and osteoclasts in vitro. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2009;28:232-236.
doi:10.1016/j.etap.2009.04.010
49. Audet M-C, Beaudoin C, Guay-Bélanger S, Dumont J, Brown JP, Michou L. Environmental Factors Associated With Paget's Disease Of Bone Or With The Sqstm1/P392I Mutation Carriage. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):781.
doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.4393
50. Hocking LJ, Whitehouse C, Helfrich MH. Autophagy: A new player in skeletal maintenance? *J Bone Miner Res*. 2012;27(7):1439-1447. doi:10.1002/jbmr.1668
51. Mills BG, Singer FR. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. *Science (80-)*. 1976;194(4261):201-202. doi:10.1126/science.959849
52. Reddy S V, Menaa C, Singer FR, et al. Measles virus nucleocapsid transcript expression is not restricted to the osteoclast lineage in patients with Paget ' s disease of bone. *Exp Hematol*. 1999;27:1528-1532.
53. Friedrichs WE, Reddy S V, Bruder JANM, et al. Sequence Analysis of Measles Virus Nucleocapsid Transcripts in Patients with Paget ' s Disease. *J Bone Miner Res*. 2002;17(1):145-151.
54. Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA, Davies M, Selby PL, Mawer EB. Detection of Canine Distemper Virus in 100 % of Paget ' s Disease Samples by In Situ-Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction. *Bone*. 1998;23(2):171-175.
55. Mee AP, Gordon MT, May C, Bennett D, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus transcripts detected in the bone cells of dogs with metaphyseal osteopathy. *Bone*. 1993;14(1):59-67. doi:10.1016/8756-3282(93)90257-B
56. O'Driscoll J, Lancet DA. Past pets and Paget's disease. *Lancet*. 1985;919-921.
57. Kurihara N, Reddy S V, Menaa C, Anderson D, Roodman GD. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest*. 2000;105(5):607-614.
58. Selby PL, Davies M, Mee AP. Canine Distemper Virus Induces Human Osteoclastogenesis Through NF- kB and Sequestosome 1/P62 Activation. *J Bone Miner Res*. 2006;21(11):1750-1756. doi:10.1359/JBMR.060805
59. Helfrich MH, Hobson RP, Grabowski PS, et al. A Negative Search for a Paramyxoviral Etiology of Paget's Disease of Bone: Molecular, Immunological and Ultrastructural Studies in U . K . Patients. *J Bone Miner Res*. 2000;15(12):2315-2329.

60. Ralston SH, Afzal MA, Helfrich MH, et al. Multicenter blinded analysis of RT-PCR detection methods for paramyxoviruses in relation to Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):569-577. doi:10.1359/jbmr.070103
61. Matthews BG, Afzal MA, Minor PD, et al. Failure to detect measles virus ribonucleic acid in bone cells from patients with Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1398-1401. doi:10.1210/jc.2007-1978
62. Singer FR. Paget's disease of bone-genetic and environmental factors. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(11):662-671. doi:10.1038/nrendo.2015.138
63. Bianco P, Silvestrini G, Ballanti P, Bonucci E. Paramyxovirus-like nuclear inclusions identical to those of Paget's disease of bone detected in giant cells of primary oxalosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;421(5):427-433. doi:10.1007/BF01606916
64. Mills BG, Yabe H, Singer FR. Osteoclasts in Human Osteopetrosis Contain Viral-Nucleocapsid-Like Nuclear Inclusions. *J Bone Miner Res.* 1988;3(1):101-106.
65. Ralston SH, Layfield R. Pathogenesis of paget disease of bone. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(2):97-113. doi:10.1007/s00223-012-9599-0
66. A Pick. Osteitis deformans. *Lancet.* 1883;(2):1125-1126.
67. Sofaer JA, Holloway SM, Emery AEH. A family study of Paget's disease of bone. *J Epidemiol Community Health.* 1983;37(3):226-231. doi:10.1136/jech.37.3.226
68. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1991;6(5):495-500. doi:10.1002/jbmr.5650060511
69. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J, GarcÍA-Sagredo JM, LÓPez-Abente G. Frequency and characteristics of familial aggregation of paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 1995;10(4):663-670. doi:10.1002/jbmr.5650100421
70. 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. doi:10.1086/340731
71. Hocking LJ, Lucas GJA, Daroszewska A, et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum Mol Genet.* 2002;11(22):2735-2739.
72. Rea SL, Walsh JP, Ward L, et al. A novel mutation (K378X) in the Sequestosome 1 gene associated with increased NF-κB signaling and Paget's disease of bone with a severe phenotype. *J Bone Miner Res.* 2006;21(7):1136-1145. doi:10.1359/jbmr.060405
73. Collet C, Michou L, Audran M, et al. Paget's disease of bone in the French population: Novel SQSTM1 mutations, functional analysis, and genotype-phenotype correlations. *J Bone Miner Res.* 2007;22(2):310-317. doi:10.1359/jbmr.061106

74. Michou L, Morissette J, Gagnon ER, et al. Novel SQSTM1 mutations in patients with Paget ' s disease of bone in an unrelated multiethnic American population. *Bone*. 2011;48(3):456-460. doi:10.1016/j.bone.2010.11.004
75. Lucas GJA, Hocking LJ, Daroszewska A, et al. Ubiquitin-associated domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: Evidence for a founder effect in patients of British descent. *J Bone Miner Res*. 2005;20(2):227-231. doi:10.1359/JBMR.041106
76. Lee Y, Jonson PH, Sarparanta J, et al. TIA1 variant drives myodegeneration in multisystem proteinopathy with SQSTM1 mutations. *J Clin Invest*. 2018;128(3):1164-1177. doi:10.1172/JCI97103
77. Watts GDJ, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*. 2004;36(4):377-381. doi:10.1038/ng1332
78. Guinto JB, Ritson GP, Taylor JP, Forman MS. Valosin-containing protein and the pathogenesis of frontotemporal dementia associated with inclusion body myopathy. *Acta Neuropathol*. 2007;114:55-61. doi:10.1007/s00401-007-0224-7
79. Farpour F, Tehranzadeh J, Donkervoort S, et al. Radiological features of Paget disease of bone associated with VCP myopathy. *Skeletal Radiol*. 2012;41(3):329-337. doi:10.1007/s00256-011-1193-4
80. Ju J, Weihl CC. Inclusion body myopathy , Paget ' s disease of the bone and frontotemporal dementia : a disorder of autophagy. *Hum Mol Genet*. 2010;19(1):38-45. doi:10.1093/hmg/ddq157
81. Laurin N, Brown JP, Lemainque A, et al. Paget Disease of Bone : Mapping of Two Loci at 5q35-qter and 5q31. *Am J Hum Genet*. 2001;69:528-543.
82. Hocking LJ, Herbert CA, Nicholls RK, et al. Genomewide Search in Familial Paget Disease of Bone Shows Evidence of Genetic Heterogeneity with Candidate Loci on Chromosomes 2q36 , 10p13 , and 5q35. *Am J Hum Genet*. 2001;69:1055-1061.
83. Lucas GJA, Riches PL, Hocking LJ, et al. Identification of a major locus for Paget's disease on chromosome 10p13 in families of British descent. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):58-63. doi:10.1359/jbmr.071004
84. Albagha OME, Visconti MR, Alonso N, et al. Genome wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone. *Nat Genet*. 2010;42(6):520-524. doi:10.1038/ng.562.
85. Good DA, Busfield F, Fletcher BH, et al. Linkage of Paget Disease of Bone to a Novel Region on Human Chromosome 18q23. *Am J Hum Genet*. 2002;70:517-525.
86. Gianfrancesco F, Rendina D, Di Stefano M, et al. A nonsynonymous TNFRSF11A variation increases NFκB activity and the severity of Paget's disease. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):443-452. doi:10.1002/jbmr.542

87. Yan P, Chung J, Beyens G, Boonen S, Papapoulos S, Geusens P. The majority of the genetic risk for Paget ' s disease of bone is explained by genetic variants close to the CSF1 , OPTN , TM7SF4 , and TNFRSF11A genes. *Hum Genet.* 2010;128:615-626. doi:10.1007/s00439-010-0888-2
88. Chung PYJ, Beyens G, Riches PL, et al. Genetic variation in the TNFRSF11A gene encoding RANK is associated with susceptibility to Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2592-2605. doi:10.1002/jbmr.162
89. Speer G, Poo G, Jr PG, Taba A, Lakatos P, Dona J. Vitamin D receptor , oestrogen receptor- a and calcium-sensing receptor genotypes , bone mineral density and biochemical markers in Paget ' s disease of bone. *Rheumatology.* 2004;43(6):692-695. doi:10.1093/rheumatology/keh162
90. Bolland MJ, Pak CT, Naot D, et al. Delayed development of Paget's disease in offspring inheriting SQSTM1 mutations. *J Bone Miner Res.* 2007;22(3):411-415. doi:10.1359/jbmr.061204
91. 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. doi:10.1093/hmg/ddn266
92. Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. *Am J Med.* 2018;131(11):1298-1303. doi:10.1016/j.amjmed.2018.04.028
93. Reddy S V. Etiology of Paget ' s Disease and Osteoclast Abnormalities. *J Cell Biochem.* 2004;93:688-696. doi:10.1002/jcb.20256
94. Vallet M, Ralston SH. Biology and Treatment of Paget's Disease of Bone. *J Cell Biochem.* 2016;117(2):289-299. doi:10.1002/jcb.25291
95. Layfield R. The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. *Expert Rev Mol Med.* 2007;9(27):1-13. doi:10.1017/S1462399407000464
96. Hocking LJ, Lucas GJA, Daroszewska A, et al. Novel UBA domain mutations of SQSTM1 in Paget's disease of bone: Genotype phenotype correlation, functional analysis, and structural consequences. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1122-1127. doi:10.1359/JBMR.0403015
97. Hocking LJ, Mellis DJ, McCabe PS, Helfrich MH, Rogers MJ. Functional interaction between Sequestosome-1/p62 and Autophagy-Linked FYVE-containing protein WDFY3 in human osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;402(3):543-548. doi:10.1016/j.bbrc.2010.10.076
98. Ralston SH. Paget Disease of Bone. In: *Goldman's Cecil Medicine.* ; 2015:1664-1667. doi:10.1016/b978-1-4377-1604-7.00600-x
99. Menaa C, Barsony J, Reddy S V, Cornish J, Cundy TIM, Roodman GD. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Hypersensitivity of Osteoclast Precursors from Patients with

- Paget's Disease Precursors from Patients with Paget ' s Disease. *J Bone Miner Res*. 2000;15(2):228-236.
100. Neale SD, Smith R, Wass JAH, Athanasou NA. Osteoclast Differentiation From Circulating Mononuclear Precursors in Paget ' s Disease Is Hypersensitive to 1 , 25-Dihydroxyvitamin D 3 and RANKL. *Bone*. 2000;27(3):409-416.
 101. Mena C, Reddy S V, Kurihara N, et al. Enhanced RANK ligand expression and responsivity of bone marrow cells in Paget ' s disease of bone. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1833-1838.
 102. Kurihara N, Reddy S V., Araki N, et al. Role of TAFII-17, a VDR binding protein, in the increased osteoclast formation in Paget's disease. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1154-1164. doi:10.1359/JBMR.040312
 103. Nagy ZB, Gergely P, Donáth J, Borgulya G, Csanad M, Poór G. Gene Expression Profiling in Paget's Disease of Bone: Upregulation of Interferon Signaling Pathways in Pagetic Monocytes and Lymphocytes*. *J Bone Miner Res*. 2008;23(2):253-259. doi:10.1359/JBMR.071021
 104. Tan A, Ralston SH. Clinical Presentation of Paget's Disease: Evaluation of a Contemporary Cohort and Systematic Review. *Calcif Tissue Int*. 2014;95:385-392. doi:10.1007/s00223-014-9904-1
 105. Appelman-dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):657-668. doi:10.1016/j.beem.2018.05.005
 106. Haddaway MJ, Davie MWJ, McCall W, Howdle S. Effect of age and gender on the number and distribution of sites in Paget's disease of bone. *Br J Radiol*. 2007;80(955):532-536. doi:10.1259/bjr/84718521
 107. Tan A, Ralston SH. Paget's disease of bone. *qjm*. 2014;107:865-869. doi:10.1093/qjmed/hcu075
 108. Rubin DJ, Levin RM. Neurologic complications of Paget disease of bone. *Endocr Pract*. 2009;15(2):158-166. doi:10.4158/EP.15.2.158
 109. Siris ES RG. Paget's disease of bone. In: Rosen C, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. In: Rosen C., ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8.ed. ; 2013:659-668.
 110. Parvizi J, Klein GR, Sim FH. Surgical Management of Paget ' s Disease of Bone. *J Bone Miner Res*. 2006;21(2):75-82. doi:10.1359/JBMR.06S214
 111. Dove J. Complete fractures of the femur in Paget's disease of bone. *J Bone Jt Surg - Ser B*. 1980;62(1):12-17.
 112. Smith SE, Murphey MD, Motamedi K, Mulligan ME, Resnik CS, Gannon FH. Radiologic spectrum of paget disease of bone and its complications with pathologic correlation. *Radiographics*. 2002;22(5):1191-1216.

doi:10.1148/radiographics.22.5.g02se281191

113. Kang H, Park Y-C, Yang KH. Paget's Disease: Skeletal Manifestations and Effect of Bisphosphonates. *J Bone Metab.* 2017;24(2):97. doi:10.11005/jbm.2017.24.2.97
114. Lyles KW, Gold DT, Newton RA, et al. Peyronie ' s Disease Is Associated with Paget ' s Disease of Bone *. *J Bone Miner Res.* 1997;12(6):929-934.
115. Meunier PJ, Ravault A. Treatment of Paget's Disease with Etidronate Disodium. In: *Paget's Disease of Bone Clinical Assessment, Present and Future Therapy.* New York City: Springer US; 1991:86-99. doi:10.1007/978-1-4684-2307-5_8
116. Haibach H, Farrell C, Dittrich FJ. Neoplasms arising in Paget's disease of bone: A study of 82 cases. *Am J Clin Pathol.* 1985;83(5):594-600. doi:10.1093/ajcp/83.5.594
117. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget ' s Disease of Bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21(16):58-63. doi:10.1359/JBMR.06S211
118. Huvos AG. Osteogenic Sarcoma of Bones and Soft Tissues in Older Persons. *Cancer.* 1986;57(7):1442-1449. doi:10.1002/1097-0142(19860401)57:7<1442::aid-cncr2820570734>3.0.co;2-3
119. Rendina D, De Filippo G, Ralston SH, et al. Clinical characteristics and evolution of giant cell tumor occurring in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2015;30(2):257-263. doi:10.1002/jbmr.2349
120. Upchurch KS, Simon LS, Schiller AL, Rosenthal DI, Campion EW, Krane SM. Giant cell reparative granuloma of Paget's disease of bone: A unique clinical entity. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):35-40. doi:10.7326/0003-4819-98-1-35
121. Ziambaras K, Totty WA, Teitelbaum SL, et al. Extraskelatal Osteoclastomas Responsive to Dexamethasone Treatment in Paget Bone Disease *. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(11):3826-3834.
122. Divisato G, Carlo FS di, Petrillo N, Esposito T, Gianfrancesco F. ZNF687 mutations are frequently found in pagetic patients from South Italy : implication in the pathogenesis of Paget ' s disease of bone. *Clin Genet.* 2018;93:1240-1244. doi:10.1111/cge.13247
123. Divisato G, Formicola D, Esposito T, et al. ZNF687 Mutations in Severe Paget Disease of Bone Associated with Giant Cell Tumor. *Am J Hum Genet.* 2016;98(2):275-286. doi:10.1016/j.ajhg.2015.12.016
124. Falchetti A, Masi L, Brandi ML. Paget's disease of bone: There's more than the affected skeletal-a clinical review and suggestions for the clinical practice. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4):410-423. doi:10.1097/BOR.0b013e32833af61e
125. Reifstein EC, Albright F. Paget's Disease: Its Pathologic Physiology and the Importance of This in the Complications Arising from Fracture and Immobilization. *N Engl J Med.* 1944;231(10):343-355. doi:10.1056/nejm194409072311001

126. Rosenkrantz JA, Gluckman EC. Coexistence of Paget's disease of bone and multiple myeloma; case reports of two patients. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1957;78(1):30-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13435397>. Accessed October 18, 2019.
127. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermode DG, Worth GK. Thirty Cases of Concurrent Paget ' s Disease and Primary Hyperparathyroidism : Sex Distribution , Histomorphometry , and Prediction of the Skeletal Response to Parathyroidectomy. *Calcif Tissue Int*. 1999;65:427-435.
128. Franck WA, Bress NM, Singer FR, Krane TSM. Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. *Am J Med*. 1974;56(5):592-603. doi:10.1016/0002-9343(74)90629-9
129. Altman RD, Collins B. Musculoskeletal Manifestations Of Paget ' S Disease Of Bone. *Arthritis Rheum*. 1980;23(10):1121-1127.
130. Fennelly JJ, Antoinette Hogan. Pseudouridine Excretion- A Reflection Of High Rna Turnover In Paget's Disease. *Irish J Medical Science*.:103-107.
131. Morales-Piga AA, Moya JL, Bachiller FJ, Muñoz-Malo MT, Benavides J, Abaira V. Assessment of cardiac function by echocardiography in Paget's disease of bone. *Clin Exp Rheumatol*. 18(1):31-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10728441>. Accessed October 18, 2019.
132. Hmtsmn DD, Abboud FM, Schmid PG, Mark AL, Wilson WR. Regulation of Blood Flow in Paget ' s Disease of Bone. *J Clin Invest*. 1975;55:69-74.
133. Arnalich F, Plaza I, Sobrino JA, et al. Cardiac size and function in Paget's disease of bone. *Int J Cardiol*. 1984;5(4):491-505. doi:10.1016/0167-5273(84)90085-8
134. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med*. 1987;82(5):953-956. doi:10.1016/0002-9343(87)90157-4
135. Hultgren HN. Osteitis deformans (Paget's disease) and calcific disease of the heart valves. *Am J Cardiol*. 1998;81(12):1461-1464. doi:10.1016/S0002-9149(98)00213-6
136. Harrison C V, Lennox B. Heart Block In Osteitis Deformans. *Br Heart J*. 1948;10(3):167-176.
137. Laroche M, Delmotte A. Increased Arterial Calcification in Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int*. 2005;(77):129-133. doi:10.1007/s00223-005-0250-1
138. Blotman F, Blard JM, Labauge R, Simon L. Ultrasonic study of the brain circulation in patients with Paget's disease. Preliminary results. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1975;42(11):647-651. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1224151>. Accessed October 18, 2019.
139. Douglas DL, Duckworth T, Kanis JA, Jefferson AA, Martin TJ, Russel RGG. Spinal Cord Dysfunction In Paget's Disease Of Bone. *Br Soc Bone Jt Surg*. 1981;63

- B(4):495-503.
140. Monsell EM. The Mechanism of Hearing Loss in Paget ' s Disease of Bone. *Laryngoscope*. 2004;114(April):598-606.
 141. Bahmad F, Merchant SN. Paget Disease of the Temporal Bone. *Otol Neurotol*. 2007;28(8):1157-1158. doi:10.1097/MAO.0b013e31802ce49e.
 142. Nager GT. Paget disease of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84(22_suppl):1-31. doi:10.1097/MAO.0b013e31802ce49e
 143. Kristensen EB. Ocular Manifestations In Paget's Disease (Osteitis Deformans). *Acta Ophthalmol*. 1971;49(5):741-746. doi:10.1111/j.1755-3768.1971.tb08672.x
 144. Gardner WJ, Dohn DF. Trigeminal neuralgia-hemifacial spasm-paget's disease: Significance of this association. *Brain*. 1966;89(3):555-562. doi:10.1093/brain/89.3.555
 145. Eretto P, Krohel GB, Shihab ZM, Wallach S, Hay P. Optic neuropathy in Paget's disease. *Am J Ophthalmol*. 1984;97(4):505-510. doi:10.1016/S0002-9394(14)76136-7
 146. McCloskey E V, Kanis JA. Neurological Complications of Paget ' s Disease. *Clin Rev Bone Min Metab*. 2002;1(2):135-143.
 147. Smith BJ, Eveson JW. Paget's disease of bone with particular reference to dentistry. *J Oral Pathol Med*. 1981;10(4):233-247. doi:10.1111/j.1600-0714.1981.tb01270.x
 148. Brown HP, Wickstrom JK, Larocca H. Paget's Disease of the Atlas and Axis. *J Bone Jt Surg*. 1971;53 A(7):1441-1444.
 149. Klenerman L. Cauda Equina And Spinal Cord In Paget's Disease. *J Bone Jt Surg*. 1966;48 B(2):365-370.
 150. Clarke PRR, Williams HI. Ossification in extradural fat in Paget's disease of the spine. *Br J Surg*. 1975;62(7):571-572. doi:10.1002/bjs.1800620717
 151. Nicholson DA, Roberts T, Sanville PR, et al. Spinal cord compression in Paget's disease due to extradural pagetic ossification. *Br J Radiol*. 1991;64(64):864-866. doi:10.1259/0007-1285-64-765-864
 152. Hadjipavlou A, Shaffer N, Lander P, Srolovitz H. Pagetic spinal stenosis with extradural pagetoid ossification. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1988;13(1):128-130. doi:10.1097/00007632-198801000-00034
 153. Shankar S, Hosking DJ. Biochemical assessment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res*. 2007;22(2):22-27. doi:10.1359/JBMR.06S204
 154. Panigrahi K, Delmas P, Ryan W, et al. Characteristics of a Two-Site Immunoradiometric Assay for Human Skeletal Alkaline Phosphatase in Serum. *Clin Chem*. 1994;40(5):822-828.
 155. Randall AG, Kent GN, Garcia-Webb P, et al. Comparison of biochemical markers of bone turnover in Paget disease treated with pamidronate and a proposed model for

- the relationships between measurements of the different forms of pyridinoline cross-links. *J Bone Miner Res.* 1996;11(8):1176-1184. doi:10.1002/jbmr.5650110817
156. Peris P, Alvarez L, Vidal S, et al. Biochemical Response to Bisphosphonate Therapy in Pagetic Patients with Skull Involvement. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:22-26. doi:10.1007/s00223-005-0247-9
 157. Yavropoulou MP, Lierop AH Van, Hamdy NAT, Rizzoli R, Papapoulos SE. Serum sclerostin levels in Paget ' s disease and prostate cancer with bone metastases with a wide range of bone turnover ☆. *Bone.* 2012;51(1):153-157. doi:10.1016/j.bone.2012.04.016
 158. Reid IR, Davidson JS, Wattie D, et al. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone.* 2004;35(1):224-230. doi:10.1016/j.bone.2004.03.023
 159. Nagant de Deuxchaisnes C KSM. Paget's Disease of Bone: Clinical and Metabolic Observations. *Study Dis Causing Deform.:*233-266.
 160. Ralston SH, Langston AL, Reid IR. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone. *Lancet.* 2008;372(9633):155-163. doi:10.1016/S0140-6736(08)61035-1
 161. Guillard-Cumming DF, Beard DJ, Douglas DL, et al. Abnormal Vitamin D Metabolism in Paget'S Disease of Bone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1985;22(4):559-566. doi:10.1111/j.1365-2265.1985.tb00157.x
 162. Schüller A. Dysostosis Hypophysaria. *Br J Radiol BIR Sect.* 1926;31(309):156-158. doi:10.1259/bir.1926.0033
 163. Renier JC, Audran M. Progression in length and width of pagetic lesions, and estimation of age at disease onset. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64(1):35-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9051858>. Accessed October 18, 2019.
 164. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Kakitsubata Y. Imaging of Paget Disease of Bone and Its Musculoskeletal Complications : Review. *AJR - Am Roentgen Ray Soc.* 2011;196:64-75. doi:10.2214/AJR.10.7222
 165. Miller W, Pendergrass P, Castronovo P, Potsaid S. Technetium 99M Labeled Diphosphanate Bone Scanning in Paget's Disease. 1974;121(1):177-183.
 166. Waxman AD, Mckee D, Jan K.Siensen, Singer F. Gallium Scanning in Paget's Disease of Bone: Effect of Calcitonin. *Am J Roentgenol.* 1980;134:303-306.
 167. Gary J.R. Cook MNM and IF. Fluorine-18-FDG PET in Paget ' s Disease of Bone. *J Nucl Med.* 1996;38(9):1495-1498.
 168. Abamor E, Kitapçı MT, Cila E, Gökçora N, Uluoğlu Ö. Increased accumulation of Tl-201 in monostotic Paget's disease of the patella: Evaluation with quantitative analysis. *Clin Nucl Med.* 2001;26(7):615-618. doi:10.1097/00003072-200107000-00008
 169. Rubinstein MA, Smelin A, Freedman AL. Osteoblasts And Osteoclasts In Bone

- Marrow Aspiration: Previously Undescribed Cell Findings In Paget's Disease (Osteitis Deformans). *JAMA Intern Med.* 1953;92(5):684-696.
doi:10.1001/archinte.1953.00240230084009
170. Roodman GD, Windle JJ. Paget Disease of Bone. *J Clin Invest.* 2005;115(2):200-208.
doi:10.1172/JCI200524281.200
 171. Meunier PJ, Coindre JM, Edouard CM, Arlot ME. Bone Histomorphometry In Paget ' S Disease Quantitative And Dynamic Analysis Of Pagetic And Nonpagetic Bone Tissue. *Arthritis Rheum.* 1980;23(10):1095-1103.
 172. Singer FR, Mills BG, Gruber HE, Windle JJ, Roodman GD. Ultrastructure of Bone Cells in Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):51-54.
doi:10.1359/JBMR.06S209
 173. Merlotti D, Gennari L, Martini G, et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1510-1517. doi:10.1359/jbmr.070704
 174. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2001;16(8):1379-1387.
doi:10.1359/jbmr.2001.16.8.1379
 175. Douglas DL, Kanis JA, Duckworth T, et al. Paget's Disease: Improvement of Spinal Cord Dysfunction with Diphosphonates and Calcitonin. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1981;4&5(4-5):327-336. doi:10.1016/0221-8747(81)90049-7
 176. Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism.* 2017;5-14.
doi:dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.06.010
 177. 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(2):94-98. doi:10.1359/jbmr.06s218
 178. 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.
doi:10.1210/jc.2014-2910
 179. Ralston SH. Paget's disease of bone. *N Engl J Med.* 2013;368(7):644-650.
doi:10.1056/NEJMcp1204713
 180. 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. doi:10.1359/jbmr.090709
 181. Tan A, Goodman K, Walker A, et al. Long-Term Randomized Trial of Intensive Versus Symptomatic Management in Paget's Disease of Bone The PRISM-EZ Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1165-1173. doi:10.1002/jbmr.3066
 182. Cundy T. Treating Paget ' s Disease — Why and How Much ? *J Bone Miner Res.*

- 2017;32(6):1163-1164. doi:10.1002/jbmr.3156
183. Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates Directly Regulate Cell Proliferation , Differentiation , and Gene Expression in Human Osteoblasts. *Cancer Res.* 2000;60:6001-6007.
 184. Muschitz C, Feichtinger X, Haschka J, Kocijan R. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2017;167(1-2):18-24. doi:10.1007/s10354-016-0502-x
 185. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Nuti R. Current options for the treatment of Paget ' s disease of the bone. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2009;1:107-120.
 186. Harinck HIJ, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenaar AJ, Vermeij P, Bijvoet OLM. Paget's disease of bone: Early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6609):1301-1305. doi:10.1136/bmj.295.6609.1301
 187. Papapoulos SE, Frölich M. Prediction of the outcome of treatment of Paget's disease of bone with bisphosphonates from short-term changes in the rate of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(11):3993-3997. doi:10.1210/jc.81.11.3993
 188. Eekhoff MEMW, Zwinderman AH, Haverkort DMAD, Cremers SCLM, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Determinants of induction and duration of remission of Paget ' s disease of bone after bisphosphonate (olpadronate) therapy. *Bone.* 2003;33:831-838. doi:10.1016/j.bone.2003.03.001
 189. Papapoulos SE. Bisphosphonates : how do they work ? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(5):831-847. doi:10.1016/j.beem.2008.07.001
 190. Reid IR, Maslowski K. Long-Term Bone Scintigraphy Results After Intravenous Zoledronate in Paget ' s Disease of Bone. *Calcif Tissue Int.* 2017;101(1):43-49. doi:10.1007/s00223-017-0261-8
 191. Reid IR, Lyles K, Su G, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in paget disease: Data to 6.5 years. *J Bone Miner Res.* 2011;26(9):2261-2270. doi:10.1002/jbmr.438
 192. Cundy T, Maslowski K, Grey A, Reid IR. Durability of Response to Zoledronate Treatment and Competing Mortality in Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res.* 2017;32(4):753-756. doi:10.1002/jbmr.3029
 193. 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. doi:10.1056/NEJMoa044241
 194. Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, van der Pluijm G, Löwik CWGM, Papapoulos SE. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate

- dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res.* 1995;10(6):956-962. doi:10.1002/jbmr.5650100617
195. Reid IR, Hosking DJ. Bisphosphonates in Paget ' s disease. *Bone.* 2011;49(1):89-94. doi:10.1016/j.bone.2010.09.002
 196. Cundy T, Wattie D, King AR. High-dose pamidronate in the management of resistant Paget's disease. *Calcif Tissue Int.* 1996;58(1):6-8. doi:10.1007/s002239900003
 197. I.R. R, G.C. N, R.S. W, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1996;101(4):341-348. doi:10.1016/S0002-9343(96)00227-6
 198. Gutteridge DH, Prince RL, Faulkner DL, Vasikaran S. Paget's Disease : Acquired Resistance to One Aminobisphosphonate with Retained Response to Another. *J Bone Miner Res.* 1999;14(2):79-84.
 199. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, Sorrentino M, Nunziata V. Risedronate and Pamidronate Treatment in the Clinical Management of Patients with Severe Paget ' s Disease of Bone and Acquired Resistance to Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:189-196. doi:10.1007/s00223-004-0103-3
 200. Murad OM, Arora S, Farag AF, Guber HA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Endocr Pract.* 2007;13(3):232-238. doi:10.4158/EP.13.3.232
 201. Adami S, Zamberlan N. Adverse Effects of Bisphosphonates A Comparative Review. *Drug Satety.* 1996;14(3):158-170.
 202. Rossini M, Adami S, Viapiana O, et al. Circulating T Cells and the Risk of Acute-Phase. *J Bone Miner Res.* 2012;27(1):227-230. doi:10.1002/jbmr.521
 203. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res.* 2010;25(3):447-454. doi:10.1359/jbmr.090819
 204. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother.* 2005;39(4):668-677. doi:10.1345/aph.1E357
 205. C. Alexandre, P.J. Menuhier, C.Edouard, R.A.Khairi CCJ. Effects of Ethane-1 Hydroxy-1 , 1-Diphosphonate (5mg/kg/day dose) on Quantitative Bone Histology in Paget's Disease of Bone. *Metab Bone Dis.* 1981;4&5:309-315.
 206. Nagant Deuxchaisnes C De, Maldague B, Malghem J, Devogelaer JP, Huaux JP, Rombouts-Lindemans C. The action of the main therapeutic regimes on paget's disease of bone, with a note on the effect of vitamin d deficiency. *Arthritis Rheum.* 1980;23(10):1215-1234. doi:10.1002/art.1780231020
 207. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug

- reactions. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(2):220-224. doi:10.1016/s0002-9394(14)72902-2
208. Woodhouse NJY, Crosbie WA, Mohamedally SM. Cardiac output in Paget's disease: Response to long-term salmon calcitonin therapy. *Br Med J*. 1975;4(5998):686. doi:10.1136/bmj.4.5998.686
 209. el Sammaa M, Linthicum FH, House HP, House JW. Calcitonin as treatment for hearing loss in Paget's disease. *Am J Otol*. 1986;7(4):241-243. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3740234>. Accessed October 18, 2019.
 210. Meyers MH, Singer FR. Osteotomy for tibia vara in Paget's disease under cover of calcitonin. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 1978;60 A(6):810-814. doi:10.2106/00004623-197860060-00015
 211. Fornasier VL, Stapleton K, Williams CC. Histologic changes in Paget's disease treated with calcitonin. *Hum Pathol*. 1978;9(4):455-461. doi:10.1016/S0046-8177(78)80030-6
 212. Waxman AD, Ducker S, McKee D, et al. Evaluation of ^{99m}Tc diphosphonate kinetics and bone scans in patients with Paget's disease before and after calcitonin treatment. *Radiology*. 1977;125(3):761-764. doi:10.1148/125.3.761
 213. Singer FR, Fredericks RS, Minkin C. Salmon Calcitonin Therapy For Paget's Disease Of Bone. *Arthritis Rheum*. 1980;23(10):1148-1154.
 214. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Huaux JP, et al. New modes of administration of salmon calcitonin in Paget's disease. Nasal spray and suppository. *Clin Orthop Relat Res*. 1987;(217):56-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3549096>. Accessed October 18, 2019.
 215. Ryan WG. Two Decades of Experience in the Treatment of Paget's Disease of Bone with Plicamycin (Mithramycin). In: *Paget's Disease of Bone Clinical Assessment, Present and Future Therapy*. New York City: Springer US; 1991:176-190. doi:10.1007/978-1-4684-2307-5_13
 216. Warrell RP, Bosco B, Weinerman S, Levine B, Lane J, Bockman RS. Gallium nitrate for advanced Paget disease of bone: Effectiveness and dose-response analysis. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):847-851. doi:10.7326/0003-4819-113-11-847
 217. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A Clinical Approach to Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res*. 2001;16(8):1379-1387.
 218. Schwarz P, Qvist A, Kvist TM, Andersen UB, Jørgensen NR. Paget's disease of the bone after treatment with Denosumab : A case report. *Bone*. 2012;50(5):1023-1025. doi:10.1016/j.bone.2012.01.020
 219. Wegrzyn J, Pibarot V, Chapurlat R, Carret J, Béjui-hugues J, Guyen O. Cementless total hip arthroplasty in Paget's disease of bone : a retrospective review. *Int Orthop*. 2010;34:1103-1109. doi:10.1007/s00264-009-0853-7

220. Lee G, Sanchez-sotelo J, Berry DJ. Total Knee Arthroplasty in Patients with Paget ' s Disease of Bone at the Knee. *J Arthroplasty*. 2005;20(6):689-693. doi:10.1016/j.arth.2004.11.007
221. Hartman T, Dohn DF. Paget's Disease of the Spine with Cord or Nerve-Root Compression. *J Bone Jt Surg*. 1966;48 A(6):1079-1084.
222. Pedicelli A, Papacci F, Leone A, et al. Vertebroplasty for Symptomatic Monostotic Paget Disease. *JVIR*. 2011;22(3):400-403. doi:10.1016/j.jvir.2010.11.031
223. Wolfovitz A, Shihada R, Shpak T, Braun J, Luntz M. Cochlear Implantation in a Patient with Paget's Disease. *Laryngoscope*. 2011;121:358-360. doi:10.1002/lary.21281
224. Pourabdollah M, Chang H. Coexistence of multiple myeloma and Paget disease of bone. *Blood*. 2017;130(9):1173. doi:10.1182/blood-2017-05-784199
225. Reich C, Brodsky AE. Coexisting Multiple Myeloma and Paget's Disease of Bone Treated with Stilbamidine. *J Bone Jt Surg*. 1948;30 A:642-646.
226. Copelan HL. Coexistence of Multiple Myeloma and Paget's Disease of Bone. *Calif Med*. 1963;101(2):118-120.
227. Murrin RJA, Harrison P. Abnormal osteoclasts and bone marrow fibrosis in Paget's disease of the bone. *Br J Haematol*. 2004;124(1):3. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04570.x
228. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan G, Selby P, Ralston SH. Clinical determinants of quality of life in Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int*. 2007;80:1-9. doi:10.1007/s00223-006-0184-2
229. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone*. 2004;34(4):747-754. doi:10.1016/j.bone.2003.12.011
230. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC, et al. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: A 2-year study. *Bone*. 1996;19(4):387-394. doi:10.1016/S8756-3282(96)00224-4

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Fırat BAYRAKTAR

Araştırmamız ile ilgili Kurulunuz kararı aşağıda sunulmaktadır.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4708-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	2008-2018 Yılları Arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Endokrinoloji Bilim Dalında İzlemde Olan Paget Hastalığı (Osteositiz Deformans) Hastalarının ALP Düzeylerinin ve Tedavi Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KCDU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Fırat BAYRAKTAR Endokrinoloji B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Yürürlük Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/13-34	Tarih:22.05.2019
	Prof.Dr. Ferit BAYRAKTAR'ın sorarınıca olduğu "2008-2018 Yılları Arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Erişkin Endokrinoloji Bilim Dalında İzlenim Olan Paget Hastalığı (Osteitis Deformans) Hastalarının ALP Düzeylerinin ve Tedavi Etkinliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
	ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kırancı METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEÜ Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Serrin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEÜ Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEÜ Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Kerem DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Erta FIRTINA	Avukat	DEÜ Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Müş. İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Kararı Formu