

## Kemiğin Paget Hastalığı

*Uzm. Dr.Mehmet ADAM\**  
*Uzm. Dr.Berrin LEBLEBİCİ\**

**Giriş:** Kemiğin Paget hastalığı (PH) ilk defa 1876 yılında Sir James Paget tarafından kemiğin kronik bir inflamasyonu olarak tanımlanmış ve osteitis deformans olarak isimlendirilmiştir<sup>1</sup>.

Hastalıkta, kemiklerde çok çekirdekli dev osteoklastların (OK) artmış rezorbsiyonu ve dezorganize formasyon artışı, deformite ve frajilite vardır. Sonuçta kemik genişlemiş, zayıf ve vaskülerdir<sup>2</sup>.

Hastalıkta 3 faz vardır. İlk fazında kemik rezorbsiyonu ağırlıktadır. Bu faza litik faz, destrüktif faz ya da radyolüsent faz denir. 2. faz, karışık fazdır. Formasyon rezorbsiyonu kompanse eder. 3. fazda formasyon ağırlıkta olup sklerotik faz olarak isimlendirilir. Herhangi bir hastada aynı anda 3 faz da izlenebilir<sup>2</sup>.

**Epidemiyoloji:** Avrupa'da osteoporozdan sonra ikinci sıklıkla görülen kemik hastalığıdır<sup>3</sup>. Fokal ve çoğunlukla asemptomatik olduğundan gerçek prevalansını tahmin etmek çok zordur. Ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde bile farklı rakamlara rastlamak mümkündür. İngiltere'de 40 yaşın üstünde %3,6 oranında rastlanırken, 55 yaş üstü %5,4 olarak bildirilmiştir<sup>1</sup>. Bunun yanı sıra İngiliz göçmeni olan Avustralya, Yeni Zelanda ve Kuzey Amerika'da da sık rastlanır<sup>4</sup>. Fransa'da bu rakamlar yarı yarıya iken, Avrupa'nın diğer ülkelerinde daha az bildirilmiştir<sup>1</sup>. Asya kıtası ve Japonya'da oldukça nadir görülür. Literatürde sadece 9 Çinli hasta bildirilmiştir<sup>5,6</sup>. Türkiye'deki prevalansı gösteren bir çalışma literatürde mevcut olmayıp

---

\*Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, ADANA

sadece 14 olgu sunumu vardır<sup>7-19</sup>.

Literatürde olgu çalışmaları 40 yaş altında nadir görülmekte, her bir dekatta ikiye katlanarak 90 yaşlarında %10'a kadar çıkmaktadır. 40 yaş altı hastalarda daha fazla kemik etkilenmesi, etkilenen kemiklerde daha fazla tutulum ve daha yüksek alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri izlenmektedir<sup>20</sup>. Erkek kadın oranı 3/2'dir. Kardeş ve ebeveynde 10 kat artmış sıklık gözlenmektedir<sup>1</sup>.

İtalya'da yapılan bir prospektif çalışmada, Paget hastalarının %38'inde en az bir yakınında PH ya da benzer hastalık şikayeti ya da bulgu göstermekteydi<sup>21</sup>.

Son epidemiyolojik çalışmalarda prevalansı ve hastalık ciddiyetinde azalma gözlenmektedir<sup>22</sup>. Prevelans azalmasında en büyük etken, abdominal ve ürolojik hastalıklarda ultrasonografi ve tomografi gibi tanı yöntemlerinin düz radyografilerden daha fazla tercih edilmesinin yanı sıra, insanlarda kızamık aşılması ve köpeklerde canine distemper hastalığına karşı aşılanma olabilir<sup>23</sup>. Popülasyondaki etnik karışımın da etkili olabileceğini savunan görüşler vardır<sup>24</sup>.

**Etyopatoloji:** Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yavaş virüs enfeksiyonu sorumlu tutulmuştur. Birkaç elektron mikroskopik çalışmada bir RNA virüsü olan, paramikso virüs ailesine ait nükleokapsidi andıran intrasitoplazmik ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri OK'larda izlenmiştir. Hayatın erken dönemlerinde köpeklere maruziyet neticesinde, canine distemper virus sorumlu tutulmuştur<sup>2</sup>. Kızamık ve respiratuar sinsityal virusa ait inklüzyon partikülleri de izlenmiştir. Ancak bu inklüzyon cisimcikleri pagetik kemiğin diğer hücrelerinde izlenmemiştir. Öte yandan şüphelenilen virüse karşı özel antikörlerin yükselmiş seviyeleri hastaların serumlarında asla tespit edilememiştir<sup>23</sup>.

OK'ların kritik fonksiyonlarında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerdeki spesifik mutasyonlar ve otozomal dominant bir geçişi de düşündüren aileler tanımlanmıştır<sup>23</sup>. RANK (nükleer faktör-kappa betanın reseptör aktivatörü) ile nükleer faktör-kappa betanın (NF-kappa  $\beta$ ) sinyal yollarındaki komponentleri

kodlayan genlerde mutasyon kanıtlanmıştır. RANK'ı kodlayan TNFRSF11A geninde insersiyon mutasyonu saptanmıştır. Osteoprotegerinde polimorfizm PH için risk faktörüdür. Tedavi öncesi artmış RANK ve osteoprotegerin seviyelerinin bisfosfonat tedavisi ile düştüğü gösterilmiştir. En önemli nedensel gen; NF-kappa  $\beta$  sinyal yolunda yapı iskelet proteini olan sequestosome 1 (SQSTM1-p62 olarak da bilinir) ve bu proteinin ubiquitin ilişkili alanını (UBA) etkileyen en az 9 farklı mutasyondur<sup>25-29</sup>.

Aynı şekilde VCP (vasolin içeren protein) geninde mutasyonlarda ise, nadir bir sendrom olan inklüzyon cisim myopati, PH, frontotemporal demensiya (IBMPFTD) yol açar<sup>25,30,31</sup>.

Vitamin D reseptör koaktivatörlerinin artmış salınımı, OK prekürsörlerinin 1,25 OH D3'e karşı sensitivite artmasına neden olarak fizyolojik konsantrasyonda bile OK'lara dönüşümü hızlandırdığı ve bunun da PH patolojisinde kısmi rolünü belirten çalışmalar vardır<sup>32</sup>.

Fizyolojik olarak osteoblastlarca salgılanan ve OK olgunlaşmasının potent bir uyarıcısı olan IL-6'nın, pagetik dokuda aşırı bulunması ve matur OK'larca da salgılanması da önemli bir bulgudur. Pagetik kemikte otoparakrin mediatör olarak OK farklılaşmasına neden olur<sup>23</sup>.

Ayrıca büyüme faktörleri de sorumlu olabilmektedir<sup>33</sup>.

**Histopatoloji:** Ana histolojik özellik; aktif kemik rezorbsiyonunda OK'ların hem sayısı hem de çekirdek boyutu ve sayısının artmasıdır. Devamında osteoblastların sayısı ve boyutu artar. Normal lamellar yapı bozulur, kemik içi fibrosiz artar, hipervaskülarite ve genişlemiş haversian kanallar bulunur<sup>33</sup>. Normal OK'ların %50'sinde 3'den fazla çekirdek, %10'unda 5'den fazla çekirdek bulunurken, pagetik kemikte ise %50'sinde 7 ve daha fazla çekirdek, %10'unda 20'den fazla çekirdek vardır. Trabeküler hacim 2 kat, erode yüzey 7 kat, OK sayısı 9 kat, osteoid hacim 3 kat, osteoid yüzey 4 kat artmıştır<sup>1</sup>.

**Klinik:** Çoğu zaman asemptomatiktir. Bu durum asemptomatiklerin ihmal edilmesi ya da tedavi edilmemesi anlamına gelmez. Tüm vakaların %10-30'unu oluşturan semptomatiklerin en belirgin şikayeti ağrıdır. Ağrı sabit, derin,

sıkıntı verici, bazen istirahatta ve gece artan tarzdadır. Ağrının yarısı eklem ağrısı (diz, kalça, omurga) diğer yarısı kemik kaynaklıdır<sup>1,33</sup>. Ağrı nedenli oldukça düşük yaşam kalitesi saptanır<sup>3</sup>.

Vücuttaki her kemiği etkileyebilir. Sıklık sırasına göre; pelvik kemikler ve sakrum (%60), omurga (%50), kafatası ve femur (%40), tibia, humeruslar, klavikula (%20) tutulur. Olguların %17'si monostotiktir. PH sıklığı azalmasına rağmen monostotik olguların sıklığı son yıllarda artma eğilimi göstermektedir. Bu olgular özellikle tibia, iliak kemik gibi daha az görülmesi beklenen yerlerde çıkmaktadır<sup>1,34</sup>.

Yüz kemiklerinde deformite neticesinde "leontiasis ossea" denilen görünüm oluşur.

Kafatası tutulumu sık izlenir. Kafatası tutulumunun %50'sinde sağırılık izlenir. Sağırılığın nedenleri; petros kemikteki sinir sıkışması, vasküler şant, orta kulak yumuşak dokudaki sertlik değişiklikleri, epitimpanik spurlar, kemikçiklere yakın komşulukta fibröz dokunun proliferasyonu ve hipervaskülarite ilişkili iç kulakta hafif toksik etkidir<sup>33</sup>. Başka bir nedenin kohlear kapsülde kemik mineral yoğunluğunun azalması olarak sunulmuştur<sup>35</sup>. Tinnitus, kranial sinir tutulumu (özellikle orbital sinir tutulumu), kafatası tabanı tutulumunda platibasia, basilar invajinasyon, basiler impresyon, hidrosefali ve vertebrobasiler yetmezlik beklenir. Omurga tutulumu neticesinde, spinal kord lezyonu (vasküler çalma sendromuyla paraparezi, tetraparezi), sinir kök basısı ve cauda equina sendromu oluşur. Omurga tutulumunun yarısı bel omurlarında olup büyük çoğunluğu asemptomatiktir<sup>1,2,33</sup>.

Pagetik kemik kırılmalıdır. Kendiliğinden kırılabilir. Kırıklar transvers olup sıklık sırası femur, tibia, humerus, ön kol kemikleridir. Artmış vaskülarite nedeniyle yoğun kan kaybı gibi ciddi komplikasyon oluşturabilir<sup>1,2</sup>.

Pagetik kemik ve üstündeki deri oldukça vaskülerizedir. Yerel hipertermi olur. Bu olay kafatasında olursa temporal arteritle karışabilen hipertrofi oluşabilir. Vasküler çalma sendromu nedeniyle hastalar uykulu ve apatik görünümde olabilirler<sup>33</sup>.

Tüm iskeletin 1/3'ünden fazla tutulum var ise yüksek debili kalp yetmezliği

oluşur.

Kontrol popülasyondan 30 kat fazla olarak, %0,2-1 değişen oranlarda osteosarkomatöz değişiklik oluşabilir. Bunlar, sıklık sırasıyla osteosarkom, fibrosarkom, kondrosarkom ve retikülosarkomdur. Sarkom lokalizasyonu, hastalığın sık görülen lokalizasyonlarıyla ilişkisizdir. Omurgada oluşması beklenmez, humerus, pelvis, femur, kafatası ve yüz kemiklerinde siktir. Osteosarkomlu hastalarda prognoz kötüdür. Beklenen yaşam süresi 12 aydır<sup>1,36</sup>.

**Laboratuvar:** En belirgin özellik yüksek ALP değeridir. ALP yüksekliği ve iskelet tutulumu arasında önemli derecede ilişki vardır. Kafatası tutulumunda daha yüksek değerler bulunurken, pelvis, sakrum, lomber omurgada ise daha düşük değerler bulunur. Kemik spesifik ALP çoğu durumda gerekmez. Yüksek maliyet ve her yerde bulunmaması da dezavantajdır. Kemik formasyonunu gösteren, osteokalsin düzeyi artmıştır. Ancak hastalık aktivitesini yansıtmaz<sup>2</sup>. Tip 1 kollagenin  $\beta$  C-terminal telopeptid, prokollagen N-terminal peptid,  $\alpha$  C-telopeptit/ $\beta$  C-telopeptit oranı fikir verebilir. Fakat hastalık aktivitesi için daha az güvenilirdir. Hiçbirinin ALP'e göre üstünlüğü tespit edilememiştir<sup>37</sup>. Kemik rezorpsiyonunu gösteren idrar total hidroksiprolin (HP) ve pridinyum cross-links ölçümleri yararlı olabilir. Pridinyum cross-links ölçümünün diyetle etkilenmemesi avantajdır. Hastaların kan kalsiyum düzeyi immobilizasyon dışında normal sınırlar içindedir<sup>1</sup>.

Total asit fosfataz artabilir. Karaciğer kaynaklı bir protein olan  $\alpha 2$  HS glikoprotein aktif PH'da azalır. Ürik asit seviyesi yükselebilir<sup>1,2,33</sup>.

Vitamin D seviyesi iki sebeple ölçülmelidir. İlki yükselmiş ALP ve kemik ağrısı osteomalazide de olur, ikincisi ise, vitamin D eksikliği bisfosfonat tedavisi öncesi düzeltilmelidir<sup>4</sup>.

Gen mutasyonlarını tespit etmenin pratikteki tek yararı; PH tanısı olan, geç komplikasyon için riskli bireylerde erken tanı koyulup agresif tedavi başlamaya olanak tanımasıdır<sup>23</sup>.

**Görüntüleme:** İzole bir ALP yüksekliği, serum HP, pridinyum cross-links ve idrar serum  $\alpha$ CTX, N-Telopeptit yüksekliği saptanırsa bir sonraki basamak

kemik sintigrafisi olmalıdır<sup>1</sup>. Ancak sintigrafinin yüksek radyasyon maruziyeti ve yüksek maliyeti gibi dezavantajların yanı sıra, prevelansı bu kadar yüksek olan bir hastalıkta sintigrafi isteminin yapılması, her yerde mevcut olmayan merkezlerin aşırı bir yükü karşı karşıya kalması anlamına gelebilir. Bu nedenle, değerlendirmelerin metabolik kemik hastalıkları ile ilgilenen uzmanlar tarafından yapılması gerekir<sup>38</sup>. Kemik sintigrafisi ile radyolojik görünüm arasında mükemmel bir ilişki yoktur. Radyografinin kemik sintigrafisine üstünlüğü ise hastalığın osteolitik mi, osteoplastik mi yoksa karışık formda mı olduğunu göstermesidir. Kemik sintigrafisi hastalık takibinde özellikle tedavi altında iken yararlıdır<sup>23</sup>.

Uzun kemiklerdeki yıllık 8 mm'lik ilerleme, ardışık düz radyografler ile takip edilebilir.

Kafatasındaki osteolitik lezyon osteoporosis circumscripta olarak adlandırılır<sup>1</sup>.

**Ayırıcı tanı:** PH kolay tanınan bir hastalıktır. Deforme kemikte ısı artışı, radyolojik görüntü ve ALP yüksekliği hastalık için şüphe bırakmaz. Etkilenen kemik genişler. Kortikal kalınlaşma (brim işareti), intrakortikal porozite, komşu trabeküller kemikte kalınlaşmış trabeküller izlenir (kortikotrabeküller dedifferensiasyon)<sup>1</sup>.

Metastatik kemik hastalığı, osteomalazi, hiperparatiroidizm ve idiopatik hiperfosfatazyada ALP yüksekliği açısından PH ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yine metastatik kemik hastalığı, fibröz displazi, kronik osteomyelit, sternokostoklaviküler hiperosteosis radyolojik olarak PH görüntüsü verebilir<sup>33</sup>. Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken bir diğer durum, etidronat ile indüklenmiş, kalsitonin uygulamasıyla tipik olarak iyileşen psödosarkomatöz paternidir. Fissür kırıkları looser's zonları ile karıştırılmamalıdır. Fissür kırıkları uzun kemik konveks yüzde oluşur ve daha yoğun bir kenarı vardır<sup>1</sup>.

**Tedavi:** Asemptomatik bireylerde tedaviyi, teşhisteki yaş, hastanın beklenen yaşam süresi ve lezyonun lokalizasyonu belirler. Tedavi endikasyonları şunlardır:

1. Bilinen PH'dan kaynaklanan ağrı
2. Erken deforme edici hastalık
3. Özellikle ağırlık taşıyan kemiklerde osteolitik lezyon
4. Kafatası hastalığı
5. Komplikasyonlar
  - a. Progressif nörolojik semptomlar
  - b. Fissür kırıkları (etidronat kullanılmamak üzere)
  - c. İmmobilizasyon hiperkalsemisi
  - d. Yüksek debili kalp yetmezliği
6. 55 yaş altı hastalar
7. Serum ALP normalin iki katından fazla olması
8. Tutulmuş sahada altı ay içerisinde eklem replasmanı yapılması olası hastalar

Optimal tedavi:

- a. Kemik yapım-yıkım belirteçlerini normal düzeylere çekmeli
- b. Kısa sürede kemik ağrısını ortadan kaldırmalı
- c. Uzun dönem kemik, eklem ve nörolojik komplikasyonları önlemelidir<sup>23</sup>.

Kalsitonin ilk kullanılan tedavidir. Ağrıyı ve nörolojik semptomları azaltır. Fokal kemik dengesini pozitif yönde değiştirir. Dezavantajları; pahalı bir uygulama olup, kalsitonin reseptörlerinin down regülasyonu nedeniyle plato fazı ya da relaps olabilmektedir. 50 ya da 100 IU başlanır. Kas içi ya da deri altı uygulanmaktadır. 3. ayda etkisiz ise kesilmelidir<sup>33</sup>.

Kalsitonin nazal sprey uygulaması FDA (Food and Drug Administration) onayı almamıştır<sup>2</sup>.

Bisfosfonatlar günümüzde ilk seçenek tedavi ajanıdır. Etkilerini, mevalonat yolundaki ara enzim olan farnesil pirofosfat sentetazı inhibe ederek gösterirler. Bu enzim, OK'larda anahtar iletim moleküllerinin lipid modifikasyonu için elzemdir<sup>24</sup>. Etkinlikleri ve risk/yarar oranı hakkında sağlam kanıtları vardır. Tedavi daima intermitanttır. Tedavi tekrarlama sıklığı spesifik ilaca, cevabın

süresine ve niteliğine bağlıdır. Tedavi yanıtı, kemik döngüsü biyokimyasal markerlarının özellikle ALP'in azaltılmasının oranıyla değerlendirilir. Tedavinin amacı ALP'yi normal seviyeye indirmektir<sup>39</sup>.

PH'da FDA onayı alan bisfosfonatlar; etidronat (1977), pamidronat (1994), alendronat (1995), tiludronat (1997), risedronat (1998), zolendronate (2007 Nisan) dir<sup>40</sup>.

Etidronat 5 mg/kg/gün dozunda 6 ay süreyle kullanılabilir. Ancak demineralizasyon, osteomalazi riski olması ve ağırlık taşıyan uzun kemiklerdeki litik lezyonlarda kontrendike olması kullanılmasını kısıtlamıştır. 2. ya da 3. kuşak bisfosfonatlar daha çok tercih edilir. En iyi bilinen ve en çok kullanılan pamidronattır. Kalsitonine göre en büyük avantajı remisyonun yıllarca sürebilmesidir. Tedavi ile yeni kemik daha lamellar olur ve deforme kemikle yer değiştirir. Pamidronatın dezavantajları; damar içi (IV) uygulama zorunluluğu olması, ateş, soğuk algınlığı benzeri tablo ve geçici lökopeni gibi etkilerinin olmasıdır. ALP'nin 500 IU'den az olduğu durumlarda ilk gün 2 saatte 30 mg infüzyon ve daha sonraki 3 gün 60 mg 4 saatlik infüzyon önerilmektedir. 500 IU'den fazla olduğu durumlarda 6 gün 60 mg uygulaması tercih edilir. 2 hafta sonra tekrarlanır. Bir başka pamidronat kullanma seçeneği, 90 mg 6 saatlik infüzyon, 6. ayda gerekirse tekrarlamaktır. Oral pamidronat ise mide barsak sisteminden %1 oranında emilir. 600 mg kadar uygulamak gerekir. 9,5 ay 600 mg oral pamidronate kullanımı ALP değerlerini %80 normal düzeylere getirir ve bu remisyon 1 yıla kadar uzar.

Alendronat (ALN) ve risedronatın ise oral kullanma avantajı vardır. ALN 40 mg dozunda 6 ay, risedronat 30 mg dozunda 3 ay en çok kullanılan tedavi şekilleridir. Özefagus irritasyonu, oral kullanımı kısıtlayan bir etmendir. Bu ilaçların kullanımında kalsiyum ve D vitamini kullanımı hipokalsemi gelişmemesi için şarttır<sup>41</sup>.

Hastalığın daha düşük yoğunlukta ilerlediği iki Paget hastasında, 5 mg günlük ALN'in 6 aylık kullanım sonunda, hastalığı etkin biçimde kontrol ettiği gösterilmiştir. Düşük dozda kullanımı, farmokokinetikteki etnik farklılık ile açıklanmaya çalışılmıştır<sup>42</sup>.

Tiludronat 400 mg/gün dozunda 3 ay oral kullanılır. 12-18 ay sonra 3 aylık uygulama tekrarlanabilir. İstemeyen bir yan etkisi dışı kaçırılmazdır<sup>23</sup>.

Zoledronat ise 4-5 mg IV uygulaması pamidronata yanıt alınamamış vakalarda etkili görülmüştür<sup>43,44</sup>.

ALN ve pamidronat karşılaştırmalı randomize kontrollü bir çalışmada, daha önce tedavi edilmemiş PH'da, her iki ajan benzer etkiye sahip bulunurken, daha önce pamidronat ile tedavi edilen ancak nüks gösteren hastalarda ALN'nin daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>45</sup>.

Klondronata dirençli ciddi PH'da, 30 mg/gün 8 hafta risedronat ve 30 mg/gün IV 3 gün pamidronat uygulaması karşılaştırılmıştır. 120. gününde gerekirse tedavi tekrarlanmıştır. Risedronatın pamidronata göre daha az yan etki (özellikle geçici hiperparatroidizmde) ile karşılaştırılabilir etkinliği saptanmıştır<sup>46</sup>.

157 hastalık bir klinik çalışmada, 5 ya da 10 günlük toplam 40 mg IV olpandronat ve 40 mg IV dozu takiben 200 mg/gün dozunda oral 15 günlük olpandronatın paget hastalığında benzer etkiye sahip olduğu saptanmıştır<sup>47</sup>.

Tedavinin sonuç değerlendirmesinde kullanılan ALP'in yanıtı yavaştır. Haftalar, hatta aylar alır. Hızlı yanıt idrar N-telopeptid düşüşü ile gösterilir. Tedavi etkisi genellikle 3. ayda başlar, 6. ayda maksimum olur. 6. ayda yanıt alınmamışsa, başka bir bisfosfonat tedavisi uygun olur. Düzeltme sağlanan hastalarda ALP düzeyi normal değer üst sınırından %25 daha fazla artış göstermez ise tekrar tedavi ihtiyacı yoktur<sup>23</sup>.

Bisfosfonatlara direnç gelişimi iki neden ile açıklanmaya çalışılmıştır. İlki ilaçların apoptotik etkilerine direnç gelişimi, diğeri ise OK ya da onların prekürsör hücrelerinin bir kısmına direnç sağlayan enzimler serisini indüklenmesidir<sup>46</sup>.

Bisfosfonatların antirezorbtif güçleri tablo l'de gösterilmiştir.

IV mitramisin 15 µg/kg/gün dozunda 7-10 gün süreyle kemik kan akımının hızlı azaltılması ve periosteal ödemin azaltılması suretiyle acil nörolojik bozulma durumlarında kullanılabilir<sup>2</sup>.

**Tablo I. Bazı bisfosfonatların antirezorbtif güçleri**

Kuşak	Örnek	Antirezorbtif güç
1.Kuşak	Etidronat	1
	Klodronat	10
2.Kuşak	Tiludronat	10
	Pamidronat	100
	Alendronat	100-1000
3.Kuşak	Risedronat	1000-10000
	İbandronat	1000-10000
	Zolendronat	10000+

Galyum nitrat kemik rezorbsiyon inhibitörü olarak kullanılabilir. Ancak son dönemlerde kullanımı oldukça azalmıştır<sup>1</sup>.

PH tedavisi için kullanılan mevcut ilaçların hiçbirisi sağırılık, kırık, deformite gibi komplikasyonları önleyememekte ya da hastalığın doğal gidişini değiştirememektedir<sup>24,48</sup>.

İlaç dışı tedaviler de ihmal edilmemelidir. Söz gelişi, bacak kısalması için ayakkabı tabanlık takviyesi, ağrıyı azaltmak ve yürüme zorluğunu azaltmak için çeşitli ortezler kullanılmalıdır<sup>4</sup>.

**Cerrahi:** Cerrahi olarak total kalça ya da diz protezi önerilmektedir. Cerrahi öncesi, kanama riskini azaltmak ve kemik kalitesini arttırmak için tedavi edilmelidir. Cerrahi sonrası hızlı gelişen reaktif osteoliz, tümör ya da enfeksiyon ile karıştırılmamalıdır<sup>1,2,33</sup>.

#### **Kaynaklar:**

1. Devogelaer JP, Deuxchaisnes CH. Paget's disease of bone. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ed. Rheumatology 3th edition. London: Mosby, 2003:2139-47.
2. Delaney MF, LeBoff MS. Paget's disease of bone. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, ed. Kelley's Textbook of Rheumatology 6th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1647-52.

3. Saraux A, Brun-Strang C, Mimaud V, Vigneron AM, Lafuma A. Epidemiology, impact, management, and cost of Paget's disease of bone in France. *Joint Bone Spine* 2007;74(1):90-5.
4. Walsh JP. Paget's disease of bone. *Med J Aust* 2004;181(5):262-5.
5. H'ng MW, Ho YY. Paget's disease of the bone in a Chinese woman. *Australas Radiol* 2005;49(6):505-7.
6. Wang WC, Cheng YS, Chen CH, Lin YJ, Chen YK, Lin LM. Paget's disease of bone in a Chinese patient: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(6):727-33.
7. Ünal F, Turantan İ, Kırış T, Önal Ç. Paget hastalığına bağlı sinir kökü basısında serbestleştirme, omurgada germe ve füzyon. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1996;6:125-29.
8. Şentürk T, Özgel N, Sönmez HM. Kemiğin Paget hastalığı. Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;3(1):25-8.
9. Çağavi F, Tekkök İH, Akpınar G, Güngen Y. Düşük alkalin fosfataz seviyesi ile birlikte olan omurganın Paget hastalığı. *Nörolojik Bilimler Dergisi* 2005;22(2):214-20.
10. Üstün İ, Delibaşı T, Aktürk M, Karamemetoğlu S, Aksoy F. Bir olgu nedeniyle juvenil Paget hastalığı. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi* 2002;5(3):165-8.
11. Dökmetaş HS, Ataseven H, Koyuncu A, Yüksel İ, Yöner Ö. Paget hastalığı ve primer hiperparatroidizm olan bir olgu. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor* 2001;7(4):448-50.
12. Güntürk A, Taşan E, Hatemi H. Paget hastalığı (Kısa olgu sunumu). *Endokrinolojide Yönelişler* 2000;9(2):86-8.
13. Özer EM, Karaca H, Taşçı A, Kutlu S, Kutlu H. Paget hastalığı (Kısa olgu sunumu). *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 1999;21(3):171-4.
14. Yalınkılıç A, Kokino S, Özdemir F. Lumbosiyatalji tanımlayan iki hastada Paget hastalığı (Olgu sunumu). *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 1994;18(2):121-3.
15. Öztürk C, Erkişi F, Kısmalı B. Etidronat disodyum ile tedavi edilen Paget hastalığı ve diffüz idiopatik iskelet hiperostozu: Bir olgu sunumu. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 2001;7(3-4):147-52.
16. Sokullu O, Tabakan A, Sanioğlu S, Hastaoglu IO, Bilgen F. Effect of coexisting Paget's disease on coronary artery bypass operations. *J Card Surg* 2006;21(6):597-9.
17. Abamor E, Kitapçı MT, Cila E, Gökçora N, Uluoğlu O. Increased accumulation of TI-201 in monostotic Paget's disease of the patella: evaluation with quantitative analysis. *Clin Nucl Med* 2001;26(7):615-8.

18. Heggül K, Nicoll JA, Coakham HB. Spinal cord compression due to pagetic spinal stenosis with involvement of extradural soft tissues: a case report. *Surg Neurol* 1991;35(2):143-6.
19. Tüysüz B, Mercimek S, Ungür S, Deniz M. Calcitonin treatment in osteoectasia with hyperphosphatasia (juvenile Paget's disease): radiographic changes after treatment. *Pediatr Radiol* 1999;29(11):838-41.
20. Holgado S, Rotes D, Guma M, Monfort J, Olive A, Carbonell J, Tena X. Paget's disease of bone in early adult life. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):306-8.
21. Merlotti D, Gennari L, Galli B, Martini G, Calabro A, De Paola V, Ceccarelli E, Nardi P, Avanzati A, Nuti R. Characteristics and familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1356-64.
22. 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):358-64.
23. Rousiere M, Michou L, Cornelis F, Orcel P. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17(6):1019-41.
24. Langston AL, Ralston SH. Management of Paget's disease of bone. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(8):955-9.
25. Daroszewska A, Ralston SH. Genetics of Paget's disease of bone. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(3):257-63.
26. Lucas GJ, Hocking LJ, Daroszewska A, Cundy T, Nicholson GC, Walsh JP, Fraser WD, Meier C, Hooper MJ, Ralston SH. 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):227-31.
27. Layfield R, Hocking LJ. SQSTM1 and Paget's disease of bone. *Calcif Tissue Int* 2004;75(5):347-57.
28. Michou L, Collet C, Laplanche JL, Orcel P, Cornelis F. Genetics of Paget's disease of bone. *Joint Bone Spine* 2006; 73(3):243-8.
29. Martini G, Gennari L, Merlotti D, Salvadori S, Franci MB, Campagna S, Avanzati A, De Paola V, Valleggi F, Nuti R. Serum OPG and RANKL levels before and after intravenous bisphosphonate treatment in Paget's disease of bone. *Bone* 2007;40:457-63.
30. Bersano A, Del Bo R, Lamperti C, Ghezzi S, Fagiolari G, Fortunato F, Ballabio E, Moggio M, Candelise L, Galimberti D, Virgilio R, Lanfranconi S, Torrente Y, Carpo M, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Inclusion body myopathy and frontotemporal dementia caused by a novel VCP mutation. *Neurobiol Aging* 2007 Sep 22 (Epub).

31. Gidaro T, Modoni A, Sabatelli M, Tasca G, Broccolini A, Mirabella M. An Italian family with inclusion body myopathy and frontotemporal dementia due to mutation in the VCP gene. *Muscle Nerve* 2007 Aug 30 (Epub).
32. Kurihara N, Ishizuka S, Demulder A, Mena G, Roodman GD. Paget's disease-a VDR coactivator disease? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90(1-5):321-5.
33. Crisp AJ. Paget's disease of bone. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, ed. *Oxford Textbook of Rheumatology* 2nd edition. New York: Oxford Medical Publications, 1998:1610-7.
34. Haddaway MJ, Davie MW, McCall IW, 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):532-6.
35. Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. *Laryngoscope*. 2004;114(4):598-606.
36. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarkoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 2):P58-63.
37. Reid IR, Davidson JS, Wattie D, Wu F, Lucas J, Gamble GD, Rutland MD, Cundy T. Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004;35(1):224-30.
38. Scarsbrook A, Brown M, Wilson D. UK guidelines on management of Paget's disease of bone. *Rheumatology* 2004;43:399-400.
39. Orcel P, Rousiere M. Paget's disease and its therapeutic management *Presse Med* 2005;34(8):612-6.
40. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
41. Siris E, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006;21(Suppl 2):P94-8.
42. Takada J, Iba K, Yamashita T. Low dose of oral alendronate decreases bone turnover in Japanese patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Metab* 2005;23(4):333-6.
43. Merlotti D, Gennari L, Martini G, Valleggi F, De Paola V, Avanzati A Nuti R. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1510-7.
44. Keating GM, Scott LJ. Zoledronic acid: a review of its use in the treatment of Paget's disease of bone. *Drugs* 2007;67(5):793-804.

45. [Walsh JP](#), [Ward LC](#), [Stewart GO](#), Will RK, Criddle RA, Prince RL, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Bhagat CI, Retallack RW, Kent GN, Drury PJ, Vasikaran S, Gutteridge DH. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 2004;34(4):747-54.
46. 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(3):189-96.
47. [Eekhoff ME](#), [Zwinderman AH](#), [Haverkort DM](#), Cremers SC, Hamdy NA, Papapoulos SE. Determinants of induction and duration of remission of Paget's disease of bone after bisphosphonate (olpadronate) therapy. *Bone* 2003;33(5):831-8.
48. [Donath J](#), [Krasznai M](#), [Fornet B](#), Gergely P Jr, Poor G. Effect of bisphosphonate treatment in patients with Paget's disease of the skull. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(1):89-94.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Mehmet ADAM  
Ziyapaşa Mah. 25 Sk. Saadet Apt 5/10  
01140 ADANA

Tel:0322-3228282-1095  
e-posta:mehmetadam@baskent-adn.edu.tr