

# Oral Bifosfanat Kullanımıyla İndüklenmiş Vitamin D Eksikliğine Bağlı Semptomatik Hipokalsemi Olgusu

## *Symptomatic Hypocalcemia due to Vitamin D Deficiency Induced by Oral Biphosphonate Usage, Case Report*

Sevil Kibar<sup>1</sup>, Birkan Kibar<sup>2</sup>, Tayyibe Saler<sup>1</sup>, Süleyman Ahbab<sup>1</sup>, Şerife Aktaş<sup>1</sup>,  
Betül Mercan<sup>1</sup>, Mesut Başak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul  
<sup>2</sup>Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Osteoporoz tedavisi başlanacak hastalara, serum kalsiyum ayarını bozacak nedenler araştırılmadan ve gerekli kalsiyum, D vitamini desteği yapılmadan bifosfanat tedavisinin verilmesi semptomatik ağır hipokalsemiye neden olabilir.

Vakamız 2 yıl önce geçirmiş olduğu femur kırığı operasyonu nedeni ile yatalak olan 68 yaşında bayan hasta. Kemik ağrıları nedeniyle baş vurduğu doktor tarafından, öncesine ait osteomalazisi fark edilmeden ve gerekli kalsiyum, D vitamini desteği yapılmadan osteoporoz için oral tek doz 150 mg/ay ibandronat başlanmış. Kullanımdan iki gün sonra kas kasılmaları başlamış ve tedrici olarak artmış. Yapılan tetkiklerinde Ca: 4.4 mg/dl, Dvit: 4 ng/dl PTH: 326 pg/L, kreatinin: 1.19 mmol/L, fosfor: 3.3 mg/dl, mg: 2.1 mg/dl, albümin: 3.8 g/dl, magnezyum: 2.1 mg/dl idi. Acil dahiliye biriminde hastaya %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonundan 10 ml yavaş şekilde intravenöz verilip, serum kalsiyum düzeyi 7 mg/dl olana kadar doz ayarı yapıldı. Takiplerinde klinik ve laboratuvar olarak düzelme sağlandı.

Özellikle yaşlılarda osteomalazi yapabilecek birçok neden olduğu varsayılırsa bu hastalarda bifosfanat tedavisi öncesi yeterli D vitamini ve kalsiyum desteğinin yapılması konusunda daha hassas davranılması düşüncesindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Bifosfanat, hipokalsemi, osteoporoz, vitamin D

Ümraniye Tıp Dergisi 2012;5:6-8

### ABSTRACT

For patients who will be begun osteoporosis treatment, without investigating the causes which, disrupt serum calcium, and without support necessary calcium, vitamin D, starting the bisphosphonate therapy can cause symptomatic severe hypocalcemia.

Our patient who is bedridden because of the operation fracture of the femur 2 years ago is 68 years old female patient. The doctor, she went for bone pain, has started for osteoporosis, a single oral dose of 150 mg/month ibandronate. without support necessary calcium, vitamin D and without realizing pre-osteomalazisi. Muscle contractions began after two days of use, and increased gradually. Investigations were in Ca: 4.4 mg/dl, DVit: 4 ng/dl PTH: 326 pg/L, creatinine 1.19 mmol/L, phosphorus: 3.3 mg/dl, mg: 2.1 mg/dl, albumin: 3.8 g/dl, magnesium 2.1 mg/dl. In emergency internal medicine unit, the patient was given 10 ml of 10% calcium gluconate solution intravenously as a slow. serum calcium level was made until the 7 mg/dl dose adjustment.

As a follow-up clinical and laboratory improvement was achieved. We should be more sensitive about the support of calcium and enough vitamin D before bisphosphonate therapy in these patients if we assume that the numerous causes of osteomalacia in the elderly in particular.

**Key words:** Bisphosphonate, hypocalcemia, osteoporosis, vitamin D

Ümraniye Tıp Dergisi 2012;5:6-8

### GİRİŞ

Osteoporoz özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda yaygın olarak görülen bir metabolik kemik hastalığıdır. Alsiyum, D vitamini ve bifosfanatlar osteoporoz tedavisinin temelini oluşturur. Bifosfo-

natlar, metastatik kemik hastalığının tedavisinde, mutiple myeloma, akut hiperkalseminin kısa dönem tedavisinde, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (1). Bifosfanatlar osteoklast aracılıklı kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik remodelling işleminde denge oluştururlar. Bifosfanatlar kalsiyum fosfat kristallerine bağlanarak kristal oluşumunu, agregasyonunu ve çözünmesini engellerler. Doku düzeyinde kemik döngüsünü azaltırlar, hücre düzeyinde ise osteoklast öncül hücrelerinin olgun osteoklastlara dönüşümünü engellerler, osteoklast adezyonunu inhibe ederler, erken apoptozdan dolayı osteoklastların yaşam sürelerini kısaltırlar ve

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Tayyibe Saler  
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ümraniye,  
İstanbul

Telefon / Phone: +90-216-632-1818

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
taybe1970@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
21 Kasım 2011 / November 21, 2011

osteoklastik aktiviteyi inhibe ederler (2).

İbandronat oral ve intravenöz formu kullanılan bir bifosfanattır. Kemik minarel dansitesini artırdığı ve vertebra kırık insidansını azalttığı bilinmektedir. Bu ajan günümüzde sıkça ve güvenle kullanılmaktadır. Literatür araştırmamızda oral kullanımına bağlı hipokalsemi vakasına rastlamadık. Bifosfanatların faydalı etkileri yanında bazı yan etkileri de mevcuttur. Bu yan etkilerinden en önemlisi hipokalsemidir. Daha çok hipoparatiroidizm, renal fonksiyon bozukluğu, D vitamini eksikliği, sınırlı kalsiyum alımı ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu arttığı hastalıkların (paget, kemik tümörü) zemininde görülür. Bu nedenle bifosfanat tedavisi başlanmadan önce 25-OH vitamin D3, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon ve üriner kalsiyum atılımı değerlendirilmelidir. Oral ve intravenöz bifosfanat başlanmaya karar verilen hastalarda eksiklik söz konusu ise, yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmalıdır (3).

Osteomalazi de osteoporoz kadar sık görülen bir kemik hastalığıdır. D vitamini veya aktif metabolitlerinin eksikliği sonucu meydana gelen kemik matriksinin mineralizasyon bozukluğu ile karakterizedir. Serum kalsiyumunda bir düşme olduğunda derhal paratiroid hormonu seviyesinde yükselme olur ve D vitamini sentezi uyarılır. D vitamini en önemli etkisi bağırsakta görülür ve intestinal epitelden kalsiyum epitelinin artmasına neden olarak mineral metabolizmasının düzenlenmesine yardımcı olur (4).

Bu yazıda, öncesinde osteomalazi varlığı araştırılmadan ve gerekli D vitamini ve kalsiyum desteği yapılmadan, osteoporoz tedavisi için ibandronat kullanılan hastada gelişen ağır hipokalsemi olgusunu sunmak istedik.

## OLGU

S.Ö. 65 yaşında bayan hasta, acil dahiliye polikliniğimize başvurmadan 15 gün önce yaygın kemik ağrıları nedeni ile ortopedi polikliniğine başvurmuş. Yapılan Dual enerji x-ray absorpsiyometre L1-4 T skoru: -4.1, L2-4 T skoru: -4.6 çıkması sonucunda oral ibandronik asit 150 mg/ay başlanmış. İlaç aldıktan birkaç gün sonra hastanın beslenme bozukluğu, şuur bulanıklığı, özellikle ellerinde,

bacaklarında uyuşma ve kasılma yakınmaları başlamış, giderek şiddetlenmiş. Bu şikayetlerle nöroloji polikliniğine başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde hipokalsemi (3.5 mg/dl, normal değer: 8.5-10.5 mg/dl) saptanan hasta acil dahiliye birimine yönlendirilmiş. Hastanın geliş fizik muayenesinde; şuur açık fakat tam olarak kooperasyon sağlanamıyordu, ense sertliği yoktu, babinski bilateral cevapsızdı, TA: 140-90mmHg, nabız: 90dk, vücut ısısı (aksiller): 37,2, dakikada solunum sayısı :15, GKS:14, chovostek ve traüse bulguları pozitif bulundu. Opere sağ femur kırığı nedeniyle alt ekstremitte hareketleri ağırlı idi. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu.

Acil dahiliye biriminde hastaya %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonundan 10 ml yavaş şekilde intravenöz verilip, serum kalsiyum düzeyi 7mg/dl olana kadar doz ayarı yapıldı. Takip ve tedavi amaçlı servise yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde, 2 yıl öncesine ait serebrovasküler hastalık ve bundan 2 ay sonra da sağ kalçada kırık sonucu operasyon öyküsü vardı.

Yapılan tetkiklerinde; D vitamini <4 ng/dl (10-40 ng/dl), magnezyum: 2.1mg/dl (1.6-2.6 mg/dl), Parathormon: 326 pg/ml (10-65 pg/ml), total protein: 6.7 gr/dl (6.4-8.3 gr/dl), albümin: 3.8 gr/dl (3.5-5.5gr/dl), fosfor: 3.3 mg/dl (3-4,5 mg/dl), üre: 92 mg/dl (25-42 mg/dl), kreatin: 1.19 mmol/L (0.5-1.3 mmol/dl), 24 saatlik idrarada kalsiyum: 65 mg/gün (100-320 mg/gün), kreatinin klirensi: 65ml/dk (70-120 ml/dk), dl). Boyun MRI sonucu paratiroid dokuda anomali saptanmadı. Hastaya oral 2500mg kalsiyum ve 100.000 İU D vitamini başlandı. Hastaya 0,5 mg/kg/saatten kalsiyum infüzyonu başlandı. 24 günlük tedavi sonrasında kalsiyum: 7.4 mg/gün (normal değer: 8.5-10.5 mg/dl), albümin: 3,3gr/dl (3.5-5.5 gr/dl), protein: 6,5gr/dl (6.4-8.3 gr/dl), üre: 65mg/dl (25-42 mg/dl), kreatin: 1,77mmol/L (0.5-1.3 mmol/dl) olarak saptandı.

Hipokalsemiye bağlı gelişen tetani, chovotsek, traüse bulguları düzeldi. İntravenöz kalsiyum tedavisiyle eşzamanlı başlanan oral kalsiyum ve D vitamini tedavisine infüzyon kesildikten sonrada devam edildi. Kontrolde gelmek üzere taburcu edilen hastanın kalsiyum: 9,1mg/dl (normal değer: 8.5-10.5 mg/dl), fosfor: 4 mg/dl (3-4.5) albümin: 4,4 gr/dl (3.5-5.5 gr/dl), protein: 7,5 gr/dl (6.4-8.3 gr/dl), kreatin: 1,08 mmol/L (0.5-1.3 mmol/dl), üre: 100 mg/dl (25-42 mg/dl)' idi.

## TARTIŞMA

Hiperkalsemi nedeni ile özellikle intravenöz kullanılan bifosfanatların hipokalsemi yapıcı etkisi bilinir. Bu durum kısa sürelidir ve asemptomatiktir. Çünkü hipokalsemik durumda kompensatuar olarak paratiroid hormon düzeyi artar ve hızla serum kalsiyum seviyesi normal sınırlara getirilir. Osteomalazik hastada da paratiroid hormon artışı ile serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara yakın tutulmaya çalışılır. Fakat bizim vakamızda olduğu gibi ciddi osteomalazik bir hastaya osteoporozla yönelik tedavi yapılırken, osteomalazisi fark edilmeden oral bifosfanat verildiğinde ciddi hipokalsemi görülebilir. Burada osteomalaziden dolayı negatif feed-back mekanizması ile artmış olan paratiroid hormonu bir de bifosfanatla ağırlaştırılmış hipokalsemik durumda yetersiz kalabilmektedir.

Literatürde damar içi bifosfanat kullanımı sonrası hipokalsemi oluşumu ile ilgili birçok yayın mevcuttur (5,6,7) fakat oral kullanımları durumunda bu yan etki ile ilgili sunulmuş birkaç vaka vardır (8,9). Kashyap and Kasyap tarafından sunulan vakada, 68 yaşında bayan bir hastada osteoporoz nedeniyle, on gün süresince günde 5 mg / gün oral alendronat kullanımı sonrası ciddi hipokalsemi geliştiği bildirilmiştir. Vaka incelendiğinde hastada tiroidektomiye bağlı hipoparatiroidinin olduğu görülmüş. Bizim vakada hasta ibandronat 150 mg/ay tek doz kullanımından sadece

iki gün sonra ciddi hipokalsemi semptomları göstermeye başlamış. Kashyap and Kashyap tarafından sunulan vaka ile bizim vaka karşılaştırıldığında; bizim vakada uzun etkili, tek doz bifosfanat ile daha kısa sürede ciddi hipokalsemi geliştiği gözlemlendi. Oysa ki vakamızda hipokalsemiyi kompensasyonunu bozacak paratiroid gland yetersizliği de yoktu. Fakat bu durum ilacın uzun ya da kısa etkili olmasından öte belki de molekül farkından kaynaklanmaktadır. Bu konuda karşılaştırmalı çalışmalar olayı aydınlatılabilir.

İlerleyen yaşla birlikte barsaktan kalsiyum ve D vitamini emilimi ve böbrekte aktif D vitamini oluşumu azalır. Kalsiyum seviyesinin azalması paratiroid hormon seviyesini artırır ve böylece kemik rezorpsiyonu artar (10). Güneş ışığından yeterince faydalanmamak osteomalazinin diğer bir önemli nedenidir. Özellikle ülkemizde yaşam tarzı ve inançlar nedeniyle kişiler güneş ışığından yararlanmazlar ve toplumumuzda özellikle kadınlarda D vitamini yetersizliği sıktır. Vakamızdaki hastanın gerek yaşı, gerek yaşam tarzı ve gerekse kemik kırığı operasyonu nedeni ile uzun süreli immobil olması osteomalazi için risk oluşturmaktadır.

Sonuç olarak osteoporoz tedavisi başlanacak hastalarda gerekli D vitamini ve kalsiyum takviyesi yapılmadan bifosfanat verilmesinden kaçınılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca birçok ilaçta olduğu gibi uzun etkili bifosfanatların metabolik yan etkileri konusunda kısa etkililerle karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Woo SB, Hellstein JW, Kamlar JR. Narrative (corrective) review: biphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.
2. Gökçe Kutsal Y (Ed): Osteoporoz Cep Kitabı, Türkiye Osteoporoz Derneği Yayını, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 107-119.
3. Kurt A, Kennel MD and Matthew T. Drake, MD, PhD. Adverse Effects of Biphosphonates: implications for osteoporosis management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 632-637.
4. Büyükköztürk K. İç Hastalıkları; Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2007: 401-402.
5. Mishra A. Symptomatic hypocalcemia following intravenous administration of zoledronic acid in a breast cancer patient. *J Postgrad Med* 2008; 54: 237.
6. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alfa and IL-6. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23: 649-654.
7. Singh D, Khaira NS, Sekhon JS. Symptomatic hypocalcaemia after treatment with zoledronic acid in a patient with multiple myeloma. *Ann Oncol* 2004; 15: 1848.
8. Jacobs TP, Silverberg SJ, Schussheim DH. Hypocalcemia associated with alendronate. *Ann Intern Med* 1999; 130: 329.
9. Meek SE, Nix K. Hypocalcemia after alendronate therapy in a patient with celiac disease. *Endocr Prac* 2007; 13: 403-407.
10. Karadavut KI, Başaran A, Cakıcı A. Osteoporoz tedavisinde vitamin D'nin yeri. *Turkish Journal of Geriatrics* 2002; 5: 115-122.